UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE
1911-1912 N° 12-964

# ÉVOLUTION DES IDÉES THÉRAPEUTIQUES

DANS

# L'EMPLOI CLINIQUE DES OPIACÉS

## (LE PANTOPON)

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le Janvier* 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

**SONCOURT, Eugène, Edmond, André**

**né le 31 décembre 1885 à Bourmont (Haute-Marne)**

Examinateurs de la Thèse { MM. **SCHMITT**, professeur..... *Président.*
**MEYER**, professeur .....
**ZILGIEN**, agrégé..... *Juges.*
**G. GROSS**, agrégé.....

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.**

PARIS
IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
36, RUE DE SEINE, 36
—
1912

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0030

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

1911-1912 N° 12-964

# ÉVOLUTION DES IDÉES THÉRAPEUTIQUES

DANS

# L'EMPLOI CLINIQUE DES OPIACÉS

## (LE PANTOPON)

## THÈSE

ACAD. MED. NAT. PUBL.

*Présentée et soutenue publiquement le* *Janvier* 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

**SONCOURT, Eugène, Edmond, André**

**né le 31 décembre 1885 à Bourmont (Haute-Marne)**

Examinateurs de la Thèse

MM. **SCHMITT**, professeur..... *Président.*

**MEYER**, professeur .....

**ZILGIEN**, agrégé..... *Juges.*

**G. GROSS**, agrégé.....

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.**

PARIS

IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS

36, RUE DE SEINE, 36

1912

# UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

*Doyen :* M. GROSS, O ✲, I ℞.

*Assesseur :* M. WEISS, ✲, I ℞.

*Professeurs honoraires :* MM. BEAUNIS, ✲, I ℞; NICOLAS, I ℞; PRENANT, ✲, I ℞; BERNHEIM, O ✲, I ℞.

*Professeurs :*

| | |
|---|---|
| Clinique chirurgicale | M. GROSS, O ✲, I ℞. |
| Physique médicale | M. CHARBENTIER, ✲, I ℞. |
| Médecine opératoire | M. CHRÉTIEN, I ℞. |
| Clinique chirurgicale | M. WEISS, ✲, I ℞. |
| Chimie médicale et toxicologie | M. GARNIER, I ℞. |
| Clinique médicale | M. SPILLMANN, I ℞. |
| Clinique obstétricale et Accouchements | M. A. HERRGOTT, ✲, I ℞. |
| Hygiène | M. MACÉ, I ℞. |
| Clinique médicale | M. SCHMITT, I ℞. |
| Physiologie | M. MEYER, ✲, I ℞. |
| Pathologie générale et Pathologie interne | M. SIMON, I ℞. |
| Histoire naturelle médicale | M. VUILLEMIN, I ℞. |
| Clinique ophtalmologique | M. ROHMER, I ℞. |
| Médecine légale | M. PARISOT, I ℞. |
| Clinique des maladies des enfants | M. HAUSHALTER, I ℞. |
| Histologie | M. BOUIN, I ℞. |
| Anatomie descriptive | M. ANCEL, A ℞. |
| Anatomie pathologique | M. HOCHE, I ℞. |

*Professeurs-adjoints :*

| | |
|---|---|
| Clinique d'électrothérapie (1) | M. GUILLOZ, ✲, I ℞. |
| Pathologie externe | M. VAUTRIN, I ℞. |

*Chargés de Cours complémentaires :*

| | |
|---|---|
| Clinique des maladies des vieillards | M. ETIENNE, I ℞, agrégé libre. |
| Clinique des maladies syphilitiques et cutanées | M. L. SPILLMANN, A ℞, agrégé libre. |
| Accouchements | M. SCHUHL, I ℞, agrégé libre. |
| Clinique d'orthopédie (1) | M. FRŒLICH, I ℞, agrégé libre. |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie (1) | M. JACQUES, I ℞, agrégé libre. |
| Clinique des voies urinaires (1) | M. ANDRÉ, I ℞, agrégé libre. |
| Clinique des maladies mentales | M. PARIS, I ℞. |
| Cours de médecine opératoire | M. MICHEL, I ℞, agrégé libre. |
| Thérapeutique et Matière médicale | M. ZILGIEN, I ℞, ag. lib., ch. du cours. |

**Agrégés en exercice.**

| | | |
|---|---|---|
| MM. GUILLOZ, ✲, I ℞. | MM. COLLIN, A ℞. | MM. BUSQUET. |
| LAMBERT, I ℞. | DUFOUR, A ℞. | LUCIEN, A ℞. |
| RICHON, A ℞. | SENCERT, A ℞. | BINET. |
| G. GROSS, A ℞. | ROBERT, A ℞. | PERRIN, A ℞. |
| FRUHINSHOLZ, A ℞. | | |

**Agrégés libres.**

MM. REMY, A ℞, FÉVRIER, O ✲, I ℞, ETIENNE, I ℞, ZILGIEN, I ℞, FRŒLICH, I ℞, SCHUHL, I ℞, JACQUES, I ℞, ANDRÉ, I ℞, MICHEL, I ℞, L. SPILLMANN, A ℞.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✲, Ⓜ, ℞, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

*L'Université a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.*

*A mon père et à ma mère.*

*A mes parents.*

*A mes amis.*

*A mon Président de Thèse,*

M. le Professeur SCHMITT

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de médecine de Nancy.

*A tous mes maîtres de la Faculté*
*et de l'Hôpital.*

# AVANT-PROPOS

Nous ne voulons pas quitter la Faculté de médecine de Nancy avant d'avoir exprimé à tous nos maîtres nos vifs sentiments de reconnaissance pour la bienveillance qu'ils nous ont toujours témoignée, et pour les précieux enseignements qu'ils nous ont donnés.

Et tout d'abord, qu'il nous soit permis d'adresser à M. le professeur Schmitt un faible témoignage de notre profonde gratitude, pour la sollicitude avec laquelle il nous a guidé dans l'étude de la thérapeutique et dans celle de la clinique médicale au cours de notre passage dans son service. Il a bien voulu nous donner pour notre travail ses conseils éclairés et il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse; nous l'en remercions très sincèrement.

Nous sommes heureux d'exprimer toute notre reconnaissance à M. le professeur Meyer qui a mis si obligeamment à notre disposition les ressources de son laboratoire et qui a bien voulu faire partie de notre jury.

Que nos maîtres dans les hôpitaux soient persuadés que nous n'oublierons jamais leurs excellentes leçons cliniques.

Nous remercions particulièrement M. le professeur Gross (externat 1908-1909); M. le professeur Spillmann (externat 1910-1911); M. le professeur adjoint Guilloz (externat 1909-1910), MM. les professeurs agrégés Louis Spillmann (externat 1908-1909), Jacques (externat 1909-1910), Fruhinsholz (externat 1910).

Remercions aussi tous nos maîtres de la Faculté dont le solide enseignement nous a permis d'aborder avec fruit l'étude des malades.

Nous nous faisons un devoir de dire ici à MM. les professeurs agrégés André, Étienne et Richon, combien nous avons été touché du dévouement avec lequel ils nous ont prodigué leurs soins éclairés au cours d'une douloureuse maladie; nous n'oublierons pas ce qu'ils ont fait pour nous.

Nous sommes reconnaissant à MM. les professeurs agrégés Zilgien et Georges Gross d'avoir bien voulu siéger à notre thèse.

Nous remercions avec empressement tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à nous fournir les éléments de notre travail, et, en particulier, MM. les professeurs agrégés Lambert, Georges Gross, Binet et Perrin; MM. les docteurs Paris, Nilus et Adam ; nos amis les docteurs Watrin et Vaivrand, internes des hôpitaux, et Mathieu, préparateur de physiologie.

M. des Cilleuls, secrétaire de la Faculté de médecine, nous a toujours témoigné au cours de nos études le plus grand intérêt; nous avons eu souvent l'occasion d'apprécier son obligeance inlassable; nous l'assurons de notre vive gratitude. Nous formons le vœu de conserver avec lui, ainsi qu'avec le docteur Jean des Cilleuls, les meilleures relations.

A nos excellents amis, les docteurs Heisch, Savouret, Larue et Warin, nous voudrions exprimer le désir de resserrer encore dans l'avenir, malgré l'éloignement, les liens de solide sympathie qui nous ont toujours unis pendant nos années d'étudiant.

Nous garderons le meilleur souvenir de tous nos camarades d'études et particulièrement des docteurs Bretagne, Villemin, Grandineau, Midon et Remy avec qui nous avons eu de si amicales relations. Plus d'une fois nous regretterons les heures passées avec eux à la Faculté ou à l'hôpital.

# INTRODUCTION

Dans les pages qui suivent, nous avons essayé de justifier, pour l'opium en particulier, la tendance qui s'affirme chaque jour d'abandonner l'emploi exclusif du principe actif d'une drogue pour utiliser la drogue originelle elle-même, ou un extrait total qui la représente fidèlement.

M. le professeur Pouchet a montré qu'on pouvait, à l'aide des préparations galéniques, arriver à des résultats auxquels il est impossible d'arriver avec les principes actifs qu'on a pu isoler des végétaux.

La découverte de la morphine a eu l'inconvénient de faire négliger l'étude de la drogue au profit de l'étude de la substance active qu'on en avait retirée et qu'on supposait être la seule.

« Je suis le premier, dit-il, à reconnaître l'avantage indéniable de l'emploi des principes actifs pour l'étude de l'action physiologique qui permet d'interpréter l'action thérapeutique d'une drogue végétale; mais je crois que l'emploi du principe actif au détriment de la préparation galénique, n'est qu'une simplification apparente et qu'il constitue une atteinte portée à l'action médicamenteuse totale. L'emploi du principe actif est excellent, pour atteindre rapidement et à coup sûr un but

déterminé, mais persuadez-vous que vous ne ferez jamais avec la digitaline, par exemple, ce que vous pourrez faire avec la macération de digitale, avec la morphine ce que vous pourrez accomplir avec l'opium. »

La première partie de notre travail est consacrée à l'historique.

Dans la deuxième partie, nous donnons un aperçu de la matière médicale de l'opium et de ses dérivés.

La troisième partie, consacrée à la pharmacodynamie, est subdivisée en deux chapitres :

Dans le chapitre premier, nous envisageons l'opium et ses alcaloïdes; dans le chapitre II, nous étudions le pantopon au double point de vue physiologique et clinique.

# PREMIERE PARTIE

# HISTORIQUE

L'opium est à coup sûr la drogue la plus importante de la matière médicale; son efficacité unique contre la douleur en particulier, étend son emploi à un très grand nombre d'affections, car c'est presque toujours par de la douleur que se manifestent les diverses altérations organiques; c'est un des symptômes que le malade supporte avec le moins de résignation et dont il demande le soulagement avec le plus d'insistance. Si, à cette action analgésique de l'opium, on ajoute les actions hypnotique, antidiarréique et tonicardiaque qui représentent ses autres principaux effets, on voit quel parti le médecin peut tirer d'un médicament dont les applications sont aussi étendues et l'on comprend cet aphorisme de Sylvius de le Boë, attribué à tort à Sydenham : « *Nollem praxim medicam exercere si carerem opio.* »

## Le pavot dans l'antiquité [1]

L'opium semble avoir été connu dès la plus haute antiquité. Entrait-il de l'opium dans cette poudre « qui dissipe les chagrins,

(1) Pouchet, *Leçons de pharmacodynamie.* (L'Opium.)

apaise la colère et fait oublier tous les maux » qu'Hélène versa dans la coupe de Télémaque? Il est difficile de le dire; peut-être s'agissait-il plutôt du chanvre indien.

Dans la mythologie, nous retrouvons la trace de l'utilisation de l'opium comme hypnotique et aphrodisiaque. Ovide rapporte que la découverte des propriétés du pavot serait due à Cérès. Ses statues étaient ornées de têtes de pavots; le pavot était un des attributs de Morphée et de la Nuit; il présidait aux songes; c'était aussi un symbole de fécondité en raison du nombre considérable de ses graines. C'est pour cette raison qu'en Sicile on en faisait des couronnes le jour des noces; ce jour-là également, les jeunes mariées avaient coutume de prendre une boisson appelée « coccetum », préparée avec du miel, du lait et du suc de pavots : c'est vraisemblablement la plus ancienne préparation opiacée inscrite au Codex de l'époque. C'est à Hippocrate que semble remonter l'emploi méthodique du suc de pavot; il emploie le pavot blanc (μηκων λευκον) contre les maladies utérines et pour réfréner les flux intestinaux; il applique l'épithète d'hypnotique au suc de pavots, mais il ne semble pas l'avoir employé dans le but de procurer le sommeil; d'autre part ses propriétés analgésiques ne paraissent pas avoir été soupçonnées. Après Hippocrate, Diagoras ne conseille l'emploi du suc de pavots que pour l'usage externe, redoutant son action fâcheuse sur le cerveau. Thémison de Laodicée désigne sous le nom de diacode, un mélange du suc avec du miel. Celse en parle sous le nom de *lacryma papaveris*. Dioscoride distingue le suc des capsules (οπος) du suc de la plante entière (μηκωνειον).

Il indique les falsifications que l'on pratiquait déjà à cette époque et il distingue six espèces. Il insiste sur les propriétés analgésiques et enseigne de ne pas trop craindre son pouvoir toxique.

C'est Pline qui semble le premier avoir employé le mot οπιον de οπος suc. « Le pavot noir, dit-il, donne un suc qui provoque le sommeil et, à plus haute dose, occasionne la mort. »

Il indique alors la préparation de l'opium à peu près telle qu'on la pratique encore aujourd'hui; il en donne les caractères organoleptiques et les règles d'un essai grossier, purement empirique; il distingue de l'opium le méconium qui est moins actif et qui résulte de la décoction de la plante entière. Il donne la préparation du diacode, déjà indiquée par Thémison.

Galien le préconise dans le traitement des formes déprimantes de l'aliénation mentale, dans la fièvre quarte; il le proscrit chez l'enfant; il décrit les symptômes d'un empoisonnement chronique par l'opium. Mais Galien semble préférer à l'opium des préparations complexes, telles que le Philonium, le Mithridate, la Thériaque.

Marcellus de Pamphylie emploie l'opium dans des collyres; c'est lui et surtout Oribase qui font connaître de nouveau les falsifications du produit.

Parmi les médecins grecs, Alexandre de Tralles, imagina la masse de cynoglosse; il recommande l'opium dans les céphalées accompagnées d'insomnie. Son contemporain Ætius d'Amide, le déclare le plus puissant des stupéfiants et le remède le plus sûr dans le traitement des coliques. Il décrit soigneusement ses effets physiologiques et toxiques.

## L'opium au moyen âge

Après la chute de l'Empire romain, la médecine subit la décadence où tombèrent alors toutes les sciences; à cette époque on trouve l'opium mentionné dans les ouvrages de Rhazès, Mésué le jeune, qui donne la formule d'un sirop de pavots simple d'Avicenne, etc... En 1288, Simon de Gênes mentionne l'opium thébaïcum et le méconium.

L'ouvrage de Nicolas Myrepsus d'Alexandrie nous montre que l'opium figurait habituellement dans les formules des drogues complexes des médecins grecs et arabes; il faisait partie du

fameux antidotus Adriani recommandé dans tous les cas désespérés.

En 1520, Jacques Dubois, dit Sylvius, donne à l'opium une importance considérable. A la même époque, Paracelse compose son spécifique anodyn, son laudanum qu'il appelle aussi pierre d'immortalité !

En Italie, Fracastor imagine le diascordium.

En 1580, Prosper Alpino décrit les procédés de récolte du suc des pavots de Thébaïde. C'est à cette époque que l'emploi de l'opium atteint son apogée et devient même abusif sous l'influence des disciples de Paracelse, entre autres de Sylvius de la Boë, surnommé *doctor opiatus.*

## L'opium à l'époque de Sydenham

C'est à l'époque de Robert Boyle, de Sydenham, d'Ettmüller que l'on commence à étudier l'action physiologique de l'opium.

Le premier en donne une préparation fort active, le *magisterium opii.*

A partir de la fin du XVII^e^ siècle, avec Sydenham, l'opium n'est plus seulement un antidote, il devient un médicament; le savant médecin anglais s'appuie surtout sur des faits cliniques et insiste sur les qualités cordiales et stimulantes de l'opium (*Thomæ Sydenham opera medica*, Londres, 1685).

Ettmüller, le premier, attire l'attention sur son action diaphorétique, sur ses effets vomitifs et emménagogues.

En 1681, Moyse Charas compare fort justement les effets de l'opium à ceux de l'alcool qui produisent tous deux l'excitation d'abord, puis à plus forte dose, le sommeil.

## L'opium au XVIII^e siècle

Dans ses « Recherches sur le pouls » en 1754, Bordeu énonce d'une façon précise l'action cardio-vasculaire de l'opium. C'est à cette époque que Balthazar de Tralles fait de l'opium une étude très complète. C'est à ce moment aussi qu'éclatent de violentes polémiques et des controverses sans fin au sujet de cette drogue. Cullen dans son « Traité de matière médicale » met en évidence les propriétés excitantes de l'opium; il pense que le médicament agit sur la substance nerveuse en totalité, cerveau, moelle, troncs nerveux, ganglions; comme Moyse Charas, il compare son action à celle de l'alcool.

D'après Hufeland, à la fin du XVIII^e siècle, l'opium agirait comme stimulant du système sanguin, mais aussi comme sédatif du système nerveux. Sous son impulsion, l'opium reprit une place dont certains auteurs l'avaient fait déchoir; Hufeland en effet, consacre à la drogue des éloges vraiment dithyrambiques : « ..... cet agent puissant, dit-il, mystérieux, extraordinaire, dont les effets dépassent encore les bornes de notre intelligence et que la nature n'a point en vain décoré d'une couronne sur le sommet les capsules du pavot. »

## L'opium au XIX^e siècle (1)

Nous n'insisterons pas sur les polémiques qui surgirent entre les Rasoristes et Broussaisiens, les premiers considérant l'opium comme un hypersthénisant cérébral et un hyposthénisant quant à ses autres applications; pour les seconds, l'opium est un agent des médications stimulantes directes.

(1) POUCHET, *Loc. cit.* Aimé PICTET, *La Constitution chimique des alcaloïdes végétaux.*

Ces théories, n'étant pas appuyées sur des faits, ne présentent qu'un intérêt tout relatif.

A l'aurore du XIX^e^ siècle, l'étude de l'opium subit une impulsion toute particulière avec la découverte des alcaloïdes; c'est Derosne en 1803 qui, à Paris, retira de l'opium une substance cristallisée qu'il nomma sel d'opium et qui était sans doute un mélange de morphine et de narcotine; il en entrevoit les propriétés basiques qu'il attribue à des impuretés; l'année suivante, Séguin semble, sans le soupçonner, avoir isolé de la morphine.

La découverte de la première base végétale appartient à Sertürner, pharmacien allemand, lequel annonça en 1806, qu'il avait retiré de l'opium un acide, l'acide méconique, et un corps cristallisé de nature basique capable de s'unir aux acides pour former des sels, et qui, dans l'opium, se trouve probablement lié à l'acide méconique; il fallut une seconde publication, en 1817, pour attirer l'attention des chimistes sur ce sujet. Dans cet article intitulé : « Le morphium, une nouvelle base salifiable et l'acide méconique, principes constitutifs de l'opium », Sertürner caractérise le morphium comme alcali végétal et rapproche sa nature de celle de l'ammoniaque. C'est à partir de ce moment qu'on se mit à isoler un grand nombre d'alcaloïdes végétaux.

Au sujet des alcaloïdes de l'opium en particulier, les travaux les plus importants ont été publiés par Cl. Bernard (Compte Rendu de l'Académie des Sciences, 1864); par Rabuteau (Compte Rendu de l'Académie des Sciences, 22 avril 1872. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 26 avril-10 mai 1872); par Bouchut (*Bulletin général de thérapeutique*, 1872, et Compte Rendu de l'Académie des Sciences, 13 mai 1872).

Citons encore les travaux de Béhier, Pétrini (*Thèse de Paris*, 1871), G. Bardet (*Thèse de Paris*, 1877), de Laborde, de Gübler, d'Aimé Pictet (*la Constitution chimique des alcaloïdes végétaux*, 1888).

C'est alors que la tendance s'affirma d'attribuer à la mor-

phine, qui représente les 4/5 des alcalis de l'opium, la totalité des propriétés de la drogue et à prétendre que celle-là devait remplacer celle-ci. C'est une tendance qui s'est retrouvée chaque fois qu'on a isolé le principe actif d'un médicament d'origine végétale et c'est l'école de Germain Sée qui la représente le plus nettement.

Mais bientôt une réaction se fit avec les professeurs Pouchet, Albert Robin, Perrot, avec MM. Le Gendre, Rénon, Hirtz, Joanin, Chevalier, Bardet et d'autres.

Dans de nombreuses publications ou discussions à la Société de Thérapeutique, ces divers auteurs ont fait ressortir avec évidence les différences qui distinguent l'action obtenue avec les préparations galéniques d'une drogue de celle qu'on obtient avec ses alcaloïdes.

De son côté, l'école lyonnaise, avec MM. Saulier, Manquat, Lépine, a toujours nettement séparé les indications de l'opium et celles de la morphine.

Dès 1888, une nouvelle tendance s'affirme avec Duquesnel qui prépare ses alcaloïdes méconarcéiques, étudiés par Laborde, au point de vue pharmacologique.

En 1891, cette tendance se retrouve avec Bombelon (*Pharmazeutische Zeitung*, janvier 1891, n° 67, page 622) qui propose comme sédatif de la douleur sous le nom d'injection d'opium, les méconates des alcaloïdes totaux de l'opium à la place du chlorhydrate de morphine; mais sa proposition est complètement tombée dans l'oubli.

C'est tout récemment enfin (janvier 1909) qu'à la suite des travaux du professeur Sahli de Berne, et de Schaerges, l'idée théorique d'une synthèse des divers principes actifs de l'opium isolés par l'analyse, fut réalisée par la préparation du « Pantopon » qui réunit en effet dans des proportions définies et constantes la totalité des alcaloïdes de l'opium.

DEUXIEME PARTIE

# MATIÈRE MÉDICALE

---

CHAPITRE PREMIER

## L'Opium

---

### Origine et préparation

L'opium est constitué par le suc concrété de certaines espèces de pavots indigènes dans le Midi de l'Europe et en Orient, en Perse et dans l'Inde. Les variétés qui le fournissent sont assez différentes, on peut les ramener à trois : le *Papaver somniferum setigerum*, le *Papaver somniferum glabrum* et le *Papaver somniferum album.*

L'opium résulte des incisions que l'on fait à la capsule alors qu'elle est encore un peu verte, incision qui ne doit intéresser que la surface externe. Il s'en écoule un suc laiteux, épais et amer, qui, au contact de l'air, acquiert bientôt une consistance de miel et, au bout de cinq à six heures, une couleur variant du jaune au brun rougeâtre. On le recueille, on le

malaxe, puis on le réunit en pains de volume variable, qu'on laisse sécher à l'ombre.

## Variétés

Suivant son origine, l'opium se présente sous des formes différentes. Dans le commerce, on donne la préférence à l'opium de Smyrne ou de Constantinople (opium officinal), se vendant en pains de 100 à 150 grammes, enveloppé dans des feuilles de pavot et de semences de rumex. Cette dernière particularité le distingue des autres. C'est le meilleur opium, titrant en moyenne 12 0/0 de morphine. L'opium d'Égypte est également très recherché, il est inférieur au point de vue titre en morphine. On utilise encore l'opium de Perse et de l'Inde (Bengal), de qualité tout à fait médiocre, faible en morphine, riche en narcotine et employé surtout comme opium à fumer.

## Caractères physiques

L'opium possède une odeur forte, pas désagréable, sa saveur est amère, un peu âcre. Il se présente sous forme de matière compacte et homogène. Un opium de bonne qualité ne doit pas s'écraser sur le papier comme le ferait au contraire un opium falsifié ou de mauvaise qualité; il doit laisser une trace de couleur brun-clair analogue à celle que laisserait un crayon. A l'intérieur du pain, l'opium est plus ou moins mou; au bout d'un certain temps, il subit une dessiccation graduelle qui le transforme en une masse fragile à cassure brillante. Falsifié par addition de miel ou d'huile, il se ramollit au lieu de durcir.

Il est soluble dans l'alcool, en partie dans les alcalins et les acides dilués, insoluble dans l'éther. Il s'enflamme facilement et brûle à la flamme d'une bougie en laissant un résidu fixe de 3 à 8 0/0 au plus.

## Composition chimique

Elle est extrêmement complexe.

Le suc de pavot renferme :

A) Une quantité plus ou moins grande d'eau ;

B) De nombreuses substances organiques et inorganiques en proportions variables, à savoir : du caoutchouc, des résines, des substances albuminoïdes, des matières grasses, du sucre, des sels minéraux, des acides organiques (acides lactique, acétique, méconique), des substances neutres (méconine, opionine);

C) Enfin le groupe des alcaloïdes, c'est-à-dire les seuls principes actifs de l'opium. Nous les grouperons, d'après le professeur Aimé Pictet, de la manière suivante :

*a)* Groupe de la morphine, comprenant les bases fortes, très toxiques, renfermant trois atomes d'oxygène :

| | | |
|---|---|---|
| 1. Morphine..... | $C^{17}H^{19}NO^3$ | Sertürner (1806). |
| 2. Codéine..... | $C^{18}H^{21}NO^3$ | Robiquet (1832). |
| 3. Pseudomorphine..... | $C^{12}H^{15}NO^3$ | Hesse. |
| 4. Thébaïne..... | $C^{19}H^{21}NO^3$ | Pelletier (1835). |

*b)* Groupe de la papavérine. Bases renfermant quatre ou cinq atomes d'oxygène; plusieurs d'entre elles donnent par oxydation l'acide métahémipinique :

| | | |
|---|---|---|
| 5. Papavérine..... | $C^{20}H^{21}NO^4$ | Merck (1848). |
| 6. Cotarnine..... | $C^{20}H^{25}NO^4$ | Hesse (1870). |
| 7. Laudanine..... | $C^{20}H^{25}NO^4$ | — (1894). |
| 8. Laudadinine..... | $C^{20}H^{25}NO^4$ | — (1894). |
| 9. Laudanosine..... | $C^{21}H^{27}NO^4$ | — (1871). |
| 10. Tritopine..... | $C^{42}H^{54}N^2O^5$ | Kauder (1890). |
| 11. Méconidine..... | $C^{21}H^{23}NO^4$ | Hesse (1870). |
| 12. Xanthopine..... | $C^{23}H^{25}NO^4$ | — (1870). |
| 13. Protopine..... | $C^{20}H^{17}NO^5$ | — (1870). |
| 14. Cryptopine..... | $C^{22}H^{23}NO^5$ | Smith (1857). |
| 15. Papavéranine..... | $C^{21}H^{21}NO^5$ | Hesse (1886). |

*c)* Groupe de la narcotine. Bases faibles, peu toxiques, renfer-

mant sept à huit atomes d'oxygène et donnant par oxydation de l'acide hémipinique :

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16. Narcotine..... | $C^{22}$ | $H^{23}$ $NO^{7}$ | Robiquet (1817). |
| 17. Gnoscopine..... | $C^{22}$ | $H^{23}$ $NO^{4}$ | Smith (1878). |
| 18. Oxynarcotine..... | $C^{22}$ | $H^{23}$ $NO^{3}$ | — (1832). |
| 19. Narcéine ..... | $C^{23}$ | $H^{27}$ $NO^{8}$ | Pelletier (1832). |

A cette liste il faut ajouter les deux bases suivantes, dont l'une est le produit du dédoublement de la narcotine et dont l'autre n'est pas encore suffisamment connue pour qu'on puisse la classer dans un des groupes qui précèdent :

| | | | |
|---|---|---|---|
| 20. Hydrocotarnine..... | $C^{12}$ | $H^{15}$ $NO^{3}$ | Hesse. |
| 21. Xantholine..... | $C^{37}$ | $H^{36}$ $N^{2}O^{9}$ | Smith (1878). |

Quant à la proportion des éléments constitutifs de l'opium, nous l'emprunterons à Pouchet (1); il cite, comme composition moyenne et d'après les travaux des frères Smith, d'Edimbourg, les chiffres suivants :

| | |
|---|---|
| Morphine..... | 12-15 |
| Narcotine..... | 6-7 |
| Narcéine..... | 1-5 |
| Papavérine..... | 0,5-1 |
| Codéine..... | 0,5-1 |
| Thébaïne..... | 0,5-1 |
| Autres alcaloïdes..... | traces. |
| Méconine..... | 0,5-1 |
| Acide méconique..... | 4-1 |
| Caoutchouc..... | 6-8 |
| Résines..... | 2-3 |
| Matières grasses..... | 1-2 |
| Gommes..... | 1-2 |
| Sels minéraux..... | 3-4 |
| Mucilage..... | 15-20 |
| Eau..... | 10-12 |
| Acide lactique..... | 1-3 |
| Matière colorante..... | ... |
| Matière odorante poivrée..... | ... |

Cette analyse n'est pas absolument complète. Les mêmes

(1) Pouchet, *Pharmacodynamie et matière médicale*, t. II, p. 442.

auteurs ont donné la composition moyenne suivante, pour un bon opium de Smyrne :

| | |
|---|---|
| Morphine | 10 |
| Narcéine | 0,02 |
| Codéine | 0,03 |
| Papavérine | 1 |
| Thébaïne | 0,15 |
| Narcotine | 6 |
| Méconine | 0,01 |
| Acide méconique | 4 |
| Acide lactique | 1,25 |

Ces proportions varieront toujours avec la provenance: l'opium de Smyrne et l'opium de Constantinople sont ceux qui se rapprocheront le plus du type « opium officinal ». Mais le produit différera chimiquement non seulement selon le pays d'où on le tire, mais encore selon les récoltes et le moment des récoltes. Ainsi la narcotine peut varier de 6 à 10 0/0, le titre en morphine peut aller de 0 à 22 0/0.

Nous pouvons donc conclure qu'il n'y a pas un opium, mais des opiums, la variabilité dans les proportions des corps constituants de l'opium pouvant aller à l'infini. Quant à la falsification et la fraude, nous disions plus haut qu'elles sont choses courantes dans la production et dans le commerce de l'opium.

CHAPITRE II

# Étude physique et chimique des principaux alcaloïdes de l'opium

Nous n'envisagerons que les suivants, en raison de l'étude approfondie faite à leur sujet :

## Morphine $C^{17}H^{19}NO^3$

Découverte et isolée par Sertürner (1) en 1816 après les travaux de Derosne et Séguin ; la formule a été fixée par Laurent (2).

C'est une base énergique, cristallisant en prismes rhomboïdaux, droits, incolores, de saveur amère, peu soluble dans l'eau froide (1 p. 1000), davantage dans l'eau bouillante (1 p. 500), également soluble dans l'alcool à 90°, presque insoluble dans l'éther et le chloroforme. Elle est lévogyre.

Les sels de la morphine sont bien cristallisés et facilement solubles dans l'eau.

Le chlorhydrate de morphine est le sel le plus employé; il se présente sous forme d'aiguilles longues, soyeuses et flexibles, inodores, amères, solubles dans l'eau froide (1 p. 20), dans l'eau chaude (1 p. 1) et dans l'alcool (1 p. 63).

(1) *Trommsdorff's, Journal der Pharmacie,* 13. 1. 234, 14. 1. 47.
(2) *Journal de Pharmacie,* 14, 302.

Le chlorhydrate de morphine est un corps stable; cependant, dans certaines conditions, il se déshydrate et donne naissance à l'apomorphine.

*Réactions chimiques.* — En raison de son pouvoir réducteur très accentué, la morphine décompose l'acide iodique et met en liberté l'iode. L'acide azotique la colore en rouge orangé, le perchlorure de fer en bleu, l'acide sulfo-molybdique (réactif de Froehde) donne une coloration lilas, puis violette, passant au vert. La solution sulfurique de sélénite d'ammoniaque (réactif de Lafon) donne une coloration verte intense.

## Codéine $C^{18}H^{21}NO^3$

Isolée par Robiquet en 1832 (1). Elle n'est autre chose que la méthyl-morphine, comme l'a démontré Grimaux.

Elle se présente sous forme de beaux cristaux octoédriques fusibles à 15°, inodores, de saveur amère, solubles dans l'eau froide (1 p. 60), davantage dans l'eau chaude (1, p. 17), très solubles dans le chloroforme. Elle est lévogyre.

*Réactions chimiques.* — La codéine se différencie facilement de la morphine, dont elle n'a plus les propriétés réductrices; elle ne fournit donc plus de réaction avec l'iode, le perchlorure de fer et l'acide azotique, mais donne une coloration vert-émeraude avec le réactif de Lafon.

## Narcéine $C^{23}H^{27}NO^8$

Isolée en 1832, par Pelletier (2); Anderson, puis Freund et Francforter précisèrent la formule par la suite.

(1) Robiquet, *Ann. de chem.*, 51, 259.
(2) Pelletier, *Ann. de chem.*, 50, 252.

Petits prismes allongés, soyeux, de saveur amère, très peu solubles dans l'eau froide (1 p. 1150) et l'alcool (1 p. 945), plus solubles dans l'eau bouillante et les solutions alcalines étendues. Ses sels, par contre, sont rapidement dissociés par l'eau. Elle est lévogyre.

*Réactions chimiques.* — La narcéine se colore en bleu foncé par l'eau iodée, c'est sa réaction la plus sensible.

## Narcotine $C^{22}H^{23}NO^{7}$

Isolée en 1817, par Robiquet (1). Elle se trouve dans l'opium à l'état libre et peut être retirée par simple extraction à l'éther.

Elle se présente sous forme de petits prismes brillants, incolores et insipides. Son point de fusion est de 170°. Presqu'insoluble dans l'eau, soluble par contre dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

*Réactions chimiques.* — La narcotine donne avec le réactif de Mandelin (solution sulfurique de vanadate d'ammoniaque) une coloration rouge-cerise.

## Papavérine $C^{20}H^{21}NO^{4}$

Isolée en 1848, par C. Merck (2).

Prismes orthorhombiques incolores, insolubles dans l'eau et les solutions alcalines. Peu solubles à froid dans les dissolvants ordinaires, davantage à chaud.

Sa détermination chimique est basée sur son insolubilité dans les alcalis dilués.

(1) Robiquet, *Ann. de chem.*, 5, 575.
(2) C. Merck, *Ann.* 66, 125; *Ann.*, 72, 50.

## Thébaïne $C^{19}H^{21}NO^3$

Identifiée par Pelletier et Thibouméry en 1835 (1). Parmi tous les alcaloïdes de l'opium, c'est celui qui a reçu le moins d'applications.

Se présente sous forme de cristaux lamelleux, brillants, insipides. Elle est presqu'insoluble dans l'eau et les solutions alcalines étendues; par contre, elle est soluble dans les acides dilués.

*Réactions chimiques.* — La thébaïne donne avec l'acide sulfurique concentré une coloration rouge-sang; si on chauffe en présence d'autres alcaloïdes, cette coloration tourne rapidement au violet.

(1) Pelletier, *Journal de Pharmacie*, 21, 569.

## CHAPITRE III

# Alcaloïdes méconarcéiques de Duquesnel

Il faut mentionner ici une tentative faite dès 1888 et qui eut pour résultat d'obtenir, en partant de l'opium, un composé complexe qui se rapprochait par certaines de ses propriétés du pantopon.

Divers auteurs s'étaient mis à la recherche d'un composé injectable représentant à peu près exactement les propriétés de l'opium.

Duquesnel entre autres avait poursuivi le but d'isoler la narcéine signalée auparavant par divers auteurs, car il la considérait comme représentant l'action utile de l'opium.

Duquesnel n'arriva pas au but qu'il s'était proposé, mais en séparant la morphine qu'il regardait comme toxique, il réussit à obtenir un mélange complexe mais basique, qui, d'après lui, contenait la narcéine associée aux bases du groupe hypnagogue; c'est ce qu'il dénomma les alcaloïdes méconarcéiques.

Laborde étudia ces alcaloïdes au point de vue pharmacodynamique (1); d'après lui, la narcéine pure n'agirait pas utilement, mais serait très puissante quand elle est associée aux autres bases.

Ces auteurs avaient donc obtenu un alcali synthétique doué des propriétés narcotiques de l'opium et agissant mieux que chacun des alcalis employés isolément.

(1) *Tribune médicale*, 1888, t. XIX, p. 255, 259, 279.

CHAPITRE IV

# Étude physique et chimique du pantopon

Le but poursuivi par Schaerges, sur les indications du professeur Sahli de Berne, fut de réunir dans un complexe alcaloïdique toutes les bases de l'opium et d'utiliser les progrès de la chimie pour les présenter sous une forme stable, régulière et soluble, par conséquent injectable. Ainsi préparé, le pantopon, comme l'indique son nom (παν tout, οπος suc), représente la totalité des alcaloïdes, c'est-à-dire des principes actifs, de l'opium.

Dans cette partie de notre étude, nous avons fait de larges emprunts au travail original de M. le Dr Bardet (1).

## Préparation

L'opium est mis en digestion avec de l'acide chlorhydrique très dilué, puis, on sépare l'extrait acide, qui est ensuite neutralisé par un carbonate alcalin. Les alcaloïdes sont alors précipités d'un seul coup par un alcali fixe, laissé en présence pendant quarante-huit heures. Le précipité contient presque tous les alcaloïdes. Pour avoir le reste, c'est-à-dire les bases les moins

(1) Bardet et Gy, *Bulletin gén. de Thérapeutique*, 1911, 15, 23 et 30 avril.

abondantes, on traite l'eau mère alcaline par des solvants appropriés qui, par évaporation, laissent déposer les bases.

Les résidus des deux opérations sont ensuite rassemblés et extraits au moyen d'alcools et d'hydrocarbures divers, pour en séparer les résines et autres substances étrangères qui ont pu être entraînées. Un dernier traitement par l'acide chlorhydrique est fait, qui donne définitivement un chlorhydrate basique complexe, c'est le pantopon, c'est-à-dire un corps assurément indéfini, car il est impossible de donner une formule, mais cependant un mélange salin de bases qui peuvent être considérées comme pures si on les envisage séparément.

La composition du pantopon s'établit de la manière suivante, les bases se trouvant à l'état de chlorhydrates :

| | | |
|---|---|---|
| Morphine | 52 | parties. |
| Codéine | 2 | — |
| Narcotine | 20 | — |
| Papavérine | 2,5 | — |
| Thébaïne | 1 | — |
| Narcéine | 1,2 | — |
| Autres alcaloïdes | 4 | — |
| Eau de cristallisation | 8 | — |
| Acide chlorhydrique | 9 | — |
| | 97,7 | parties. |

D'après les recherches, déjà de longue durée, des chimistes qui, après Schaerges, malheureusement décédé, ont suivi la préparation du pantopon, la constance de constitution du produit peut être considérée comme pratiquement absolue. Le rendement des divers opiums peut être variable comme quantité, mais la proportion des principes actifs reste la même, ce qui tendrait à faire supposer que dans le pavot à opium, les réactions qui donnent lieu à la formation des bases azotées sont toujours sensiblement les mêmes.

S'il existe des différences, c'est dans la quantité relative des produits désignés « autres alcaloïdes », c'est-à-dire les alcalis peu connus de l'opium, produits que l'on est presque en droit

de considérer comme des corps d'altération, peut-être nés accidentellement sous l'influence des traitements. Mais leur quantité (5 0/0 seulement de la masse totale des bases) est si faible, que l'on peut considérer comme nulles les différences qui se produiraient par suite des variations extrêmement faibles qui pourraient exister dans la quantité des bases qui figurent sous la rubrique : autres alcaloïdes.

En somme, la conclusion importante à déduire des travaux de Sahli, de Rodari et de Bardet, c'est que le pantopon jouit d'une constitution qui est, pratiquement, toujours identique à elle-même. C'est un opium complet, épuré, invariable.

## Propriétés physiques

Le pantopon est une poudre fine, jaune grisâtre, inodore, de saveur amère et pas trop désagréable.

Le pantopon est soluble, mais peu, dans l'alcool.

Certains dissolvants, tels que l'acétone, le chloroforme, l'éther ne dissolvent que quelques-uns de ses chlorhydrates.

Mais le fait fondamental, sur l'importance duquel nous ne saurions trop insister, est la solubilité du pantopon dans l'eau.

Une partie de pantopon se dissout dans 12 parties d'eau froide; la solubilité dans l'eau chaude est encore plus élevée. Cette solution est acide au papier de tournesol, neutre sur le congo.

## Propriétés chimiques de la solution aqueuse à 2 0/0 de pantopon

La solution, de couleur légèrement brune, fournit les réactions suivantes :

1° Réactif de Meyer, précipité volumineux, blanc jaunâtre (tous les alcaloïdes);

2° Réactif de Bouchardat, précipité couleur kermès (tous les alcaloïdes);

3° Acide picrique, précipité jaune-serin;

4° Acide sulfurique concentré, le dissout en donnant une coloration rouge brun, qui tourne au violet en chauffant (morphine et thébaïne);

5° Acide azotique concentré, coloration rouge brun, tournant au jaune d'or, à chaud (action réductrice de la morphine);

6° Réactif d'Erdmann; coloration ocre foncé (tous les alcaloïdes);

7° Réactif de Froehde; coloration violette (morphine).

## Propriétés chimiques de la solution aqueuse à 10 0/0 de pantopon

Une *solution forte de pantopon à* 10 0 0 fournit les réactions suivantes :

1° On ajoute, en présence d'une trace de phénolphtaléïne, de la lessive de soude jusqu'à coloration caractéristique. Il se forme un précipité qu'on retire par filtration et qui représente la majeure partie de la papavérine et de la narcotine. Le liquide clair neutralisé par de l'acide chlorhydrique précipite en gris clair. Ce précipité additionné du réactif de Froehde donne une belle coloration violette (morphine);

2° On ajoute ensuite au filtrat de la dernière réaction de l'acétate de soude, ce qui précipite la papavérine et la narcotine. Le liquide filtré restant, traité par le salicylate de soude, forme un nouveau précipité, lequel donne en présence d'acide sulfurique concentré une coloration rouge-sang (thébaïne);

3° Traitée par une solution de nitrate d'argent, la solution

à 10 0/0 de pantopon abandonne un précipité blanc, soluble dans l'ammoniaque (acide chlorhydrique).

Calciné, le pantopon laisse à peine un résidu visible.

La solution aqueuse de pantopon peut être portée à la température de l'ébullition sans se décomposer. Elle peut être stérilisée sans s'altérer.

La solution aqueuse de pantopon peut s'altérer avec le temps ; aussi est-il nécessaire de lui adjoindre 10 à 15 0/0 de glycérine, si on veut la conserver indéfiniment.

## Modes d'administration

Le pantopon peut être administré, soit par la voie hypodermique, soit par la voie digestive.

Dans le premier cas, on emploie une solution aqueuse à 2 0/0 dans laquelle on fait entrer, pour la conservation du produit, 10 à 15 0/0 de glycérine, car on a remarqué que l'adjonction d'acide phénique déterminait la formation d'un précipité.

L'injection de cette solution sous la peau est, pour ainsi dire, indolore; le liquide est rapidement résorbé.

Lorsqu'on administre le pantopon *per os*, on emploie, soit les comprimés, soit le sirop de pantopon. Les comprimés sont dosés à 0 gr. 01; on y adjoint environ 0 gr. 10 de lactose; ils peuvent être, soit absorbés tels quels, soit en solution dans l'eau, leur saveur n'étant pas désagréable.

Le sirop de pantopon dosé à raison de 0 gr. 01 par cuillerée à soupe est très utile dans la médecine infantile en raison de la possibilité de fractionner les doses; on voit qu'une cuillerée à café ne contient que 1/3 de centigramme, ce qui correspond à 8 milligrammes environ d'extrait thébaïque.

On peut faire entrer le pantopon dans toutes sortes de préparations magistrales et l'associer aux drogues auxquelles on associe les opiacés.

On peut également le substituer à l'opium dans certaines préparations officinales telles que la poudre de Dower (1).

De même, le Dr Bardet (2), regrettant avec le professeur A. Robin la disparition de l'ancien laudanum, propose une formule analogue dans laquelle entre le pantopon et qui peut être employée aux mêmes doses.

| | | |
|---|---|---|
| Pantopon | 4 gr. | » |
| Safran incisé | 10 | » |
| Cannelle de Ceylan concassée | 1 | 50 |
| Girofles concassées | 1 | 50 |
| Vin de grenache | 160 | » |

Faites macérer en vase clos pendant quinze jours, en agitant de temps en temps. Passez, exprimez et filtrez; 4 grammes de cette préparation correspondent à 10 centigrammes de pantopon, soit à 50 centigrammes d'opium.

## Conclusion

Si l'on compare l'opium et le pantopon, on voit donc que le pantopon présente sur l'opium deux grands avantages physiques :

1° Il est soluble; donc il peut être injecté. La solution injectable peut se garder indéfiniment et elle est stérilisable sans décomposition;

2° Le pantopon est pratiquement toujours identique à lui-même; sa composition, la proportion de ses éléments constitutifs est invariable.

Le pantopon est donc un opium complet, épuré, de composition invariable et soluble.

(1) Sahli, *Munchener medizinische Wochenschrift*, n° 25, 1910.
(2) Bardet et Gy, *Loc. cit.*

CHAPITRE V

# Préparations officinales

## Médicaments à base d'opium en nature [1]

Nous grouperons dans le tableau suivant les différentes préparations galéniques, ayant comme base essentielle l'opium en nature.

En même temps, nous donnerons les proportions en poids et en volume correspondant à :

Opium brut : 10 centigrammes; — extrait thébaïque : 5 centigrammes; — morphine : 1 centigramme.

| | gr. | gouttes. |
|---|---|---|
| Gouttes noires anglaises..... | 0,20 | VII-VIII |
| Laudanum de Rousseau..... | 0,40 | XIV |
| Teinture d'opium..... | 0,60 | XXXIII |
| Laudanum de Sydenham..... | 0,80 | XXVI |
| Elixir parégorique..... | 10 » | DL |
| Masse de cynoglosse..... | 0,50 | |
| Poudre de Dower (extrait)..... | 0,50 | |
| — — (opium)..... | 1 » | |
| Sirop d'opium (thébaïque)..... | 25 » | |
| — de Karabé..... | 25 » | |
| — de pavots blancs..... | 50 » | |
| — diacode..... | 100 » | |
| — de lactucarium opiacé..... | 200 » | |

(1) Pouchet, *Précis de pharmacologie et de mat. médicale*, n° 173, 1907.

| | gr. |
|---|---|
| Pâte pectorale du Codex | 250 » |
| — de Lichen | 250 » |
| — de réglisse brune | 250 » |
| Diascordium | 8,10 |
| Thériaque | 8,10 |

En voici brièvement la préparation :

Les *Gouttes noires anglaises* sont le produit de la macération de l'opium brut additionné de safran et de muscade, avec de l'eau acidulée d'acide acétique. C'est la préparation la plus riche en morphine de l'ancienne Pharmacopée.

Le *Laudanum de Sydenham* était un vin opiacé composé (opium 200 grammes; safran 100 grammes; cannelle de Ceylan 15 grammes; vin de Grenache 1.600 grammes) préparé par macération. Il constituait un liquide fortement coloré et très aromatisé, grâce à sa teneur en safran. Il laissait déposer au bout d'un certain temps la majeure partie de sa narcotine et une portion de la matière colorante du safran. Le nouveau Codex a admis une autre formule, fortement battue en brèche par les pharmacologues (Soc. de Thérap., mai 1911).

Le *Laudanum de Rousseau* est constitué par une macération d'opium dans de l'eau additionnée de miel et soumis ensuite à la fermentation alcoolique au moyen de levure de bière. Cette préparation titre deux fois plus de morphine que le Laudanum de Sydenham; de plus, elle renferme la totalité des alcaloïdes convulsivants de l'opium, de sorte qu'elle ne s'emploie presque uniquement que pour l'usage externe.

La *Poudre de Dower* a la formule suivante :

| | |
|---|---|
| Opium officinal | 10 gr. |
| Poudre d'ipéca | 10 » |
| Sulfate de potassium | 40 » |
| Nitrate » | 40 » |

1 gramme de cette poudre renferme 10 centigrammes de poudre d'opium (Convention Internationale).

La *Thériaque*, très en vogue autrefois, soit pour la médica-

tion interne, soit pour l'usage externe, est complètement inusitée à l'heure actuelle.

## Médicaments à base d'extrait thébaïque

L'Extrait thébaïque est un extrait aqueux d'opium, préparé avec de l'eau froide. Il diffère de l'opium brut surtout en raison de l'élimination de la narcotine et de la majeure partie des substances gommeuses et résineuses.

Une dose de 5 centigrammes d'extrait thébaïque renferme sensiblement ou doit renfermer :

| | |
|---|---|
| Morphine | 0 gr. 010 |
| Codéine | 0 » 004 |
| Narcéine | 0 » 003 |
| Thébaïne | 0 » 002 |
| Narcotine | 0 » 001 |
| Papavérine | traces. |

Il sert à préparer :

La *Teinture d'opium* (1 p. en poids sur 12 p. d'alcool à 60°), 60 centigrammes ou XXXIII gouttes correspondent par conséquent à 5 centigrammes d'extrait, soit 1 centigramme de morphine.

L'*Elixir parégorique* ou teinture d'opium camphrée présente la composition suivante :

| | |
|---|---|
| Extrait d'opium | 3 |
| Acide benzoïque | 3 |
| Huile d'anis | 3 |
| Camphre | 2 |
| Alcool à 60° | 650 |

La *Masse de Cynoglosse* est une préparation composée, dans laquelle entre de l'extrait d'opium, de la poudre de jusquiame (semences), des écorces de racines de cynoglosse et des substances résineuses aromatiques.

Parmi les sirops, le principal est le sirop thébaïque, contenant 4 centigrammes d'extrait thébaïque par 20 grammes. A citer ensuite le sirop de Karabé, ayant un titre analogue et en plus 10 centigrammes de teinture de succin par cuillerée à soupe. Le sirop diacode est beaucoup moins riche et ne renferme que 1 centigramme d'extrait thébaïque par cuillerée à soupe.

Les autres préparations n'entrent guère en ligne de compte en ce qui concerne leurs applications officinales.

## Préparations opiacées du nouveau Codex (1908)

Telles étaient les préparations opiacées comme les indique le Codex de 1884. Un nouveau Codex, paru en 1908, régit à présent les officines; tenant compte des conventions internationales, il a apporté plusieurs modifications, notamment dans les préparations opiacées, en vue de leur titre en morphine. Nous donnerons par la suite les formules nouvelles des principales d'entre elles. A noter encore que le laudanum de Rousseau a été entièrement supprimé.

*Laudanum de Sydenham.*

| | |
|---|---|
| Poudre d'opium | 100 gr. |
| Safran incisé | 50 |
| Essence de canelle de Ceylan | 1 |
| Essence de girofle | 1 |
| Alcool à 30° | 1.000 |

1 gramme de laudanum ou XLIII gouttes correspond par conséquent à 10 centigrammes de poudre d'opium, à 5 centigrammes d'extrait d'opium et doit contenir 1 centigramme de morphine (Convention Internationale).

*Teinture d'opium.*

| | |
|---|---|
| Extrait d'opium | 5 gr. |
| Alcool à 70° | 95 |

Elle correspond à 1 0/0 de morphine.

Alors qu'elle renferme 1/20e de son poids d'extrait d'opium celle du Codex de 1884 en renfermait 1/13e.

La teinture d'opium, certainement la plus usitée, se présente sous forme d'un liquide de couleur brun rougeâtre, à odeur vireuse, rappelant celle de l'opium, à saveur amère et légèrement aromatique. Elle ne se trouble pas par l'addition de son volume d'eau distillée.

*Elixir parégorique.*

| | |
|---|---|
| Poudre d'opium | 5 |
| Acide benzoïque | 5 |
| Essence d'anis | 5 |
| Camphre | 2 |
| Alcool à 60° | 985 |

10 grammes d'Elixir parégorique correspondent à :

5 centigrammes de poudre d'opium;
25 milligrammes d'extrait d'opium;
5 milligrammes de morphine.

Il constitue un liquide jaune brun, à odeur anisée, à saveur douceâtre et à réaction acide.

## Alcaloïdes officinaux

Il n'en existe dans le commerce que trois : la morphine, la codéine, et la narcéine. Et cette dernière est d'une fabrication si incertaine, que bien des pharmacologues (*Bardet*) en ont contesté la valeur thérapeutique et l'activité.

## Quelques dérivés de la morphine

Il nous reste à signaler brièvement ces dérivés de la morphine issus des tentatives de synthèse partielle faites sur un

certain nombre de composés, qui semblaient devoir intéresser au plus haut point la thérapeutique moderne et dont la constitution moléculaire est calquée sur celle de la morphine.

C'est à von Mering que l'on doit l'étude systématique des dérivés que l'on peut obtenir en substituant divers radicaux dans la morphine, soit à l'oxhydrile phénolique, soit à l'oxhydrile alcoolique ou encore aux deux. L'idée théorique, que les éthers carboniques de la morphine posséderaient probablement des propriétés hypnotiques plus accentuées que celles de la morphine elle-même, était en effet justifiée par tous les travaux chimico-pharmacologiques antérieurs.

Von Mering fit dans ce sens l'étude de toute une série de composés, parmi lesquels nous ne retiendrons que les trois principaux, à savoir : la Dionine, la Péronine et l'Héroïne. Les propriétés physiologiques que présentaient les autres n'ont, en effet, pas permis de retenir l'attention du thérapeute ou du clinicien.

## La Dionine $C^{19}H^{23}NO^3$

La Dionine est le chlorhydrate d'éthylmorphine, c'est-à-dire une codéine, dont le groupement méthyle a été remplacé par le groupement éthyle.

Elle se présente sous forme de poudre blanche cristalline, inodore, de saveur assez désagréable, très facilement soluble dans l'eau (1 p. 7); elle est fusible à 123-125°. Elle peut être considérée comme le plus énergiquement actif de tous ces dérivés.

## La Péronine

Analogue à la Dionine, elle est constituée par le chlorhydrate de benzyl-morphine. C'est le produit de substitution dans

la morphine d'un radical benzylique acide à l'hydrogène de l'oxhydrile phénolique.

Poudre blanche cristalline, de saveur désagréable, fort peu soluble dans l'eau.

Cette presqu'insolubilité dans l'eau fait qu'elle ne peut se ranger à côté de la Dionine au point de vue thérapeutique.

### L'héroïne $C^{17}H^{17}$ $(C^3H^3O)$ $NO^3$

Contrairement aux deux dérivés précédents, il s'agit ici d'une substitution d'un radical acétyle à chacun des deux atomes d'hydrogène, l'un dans l'oxhydrile phénolique, l'autre dans l'oxhydrile alcoolique. C'est donc une di-acétyl-morphine.

Poudre blanche cristalline, très peu soluble dans l'eau. Ses sels sont plus solubles et on utilise, pour cette raison, presqu'uniquement le chlorhydrate d'Héroïne sous forme de pilules, de cachets ou de potions.

TROISIÈME PARTIE

# PHARMACODYNAMIE

---

CHAPITRE PREMIER

## L'opium et ses dérivés

---

### § I. — Opium :

### Action physiologique, toxicité, indications thérapeutiques

*Circulation.* — A dose faible, l'opium augmente l'activité des contractions cardiaques; le pouls est plus fréquent, plus fort.

A dose forte, on observe du ralentissement, des irrégularités: le pouls reste plein et fort. Si la circulation est déprimée, on obtient à dose thérapeutique, augmentation d'amplitude avec diminution de fréquence.

Déjà, au siècle dernier, Bordeu signale le fait : « le pouls se dilate » écrit-il.

(1) POUCHET, *Leçons de pharmacodynamie.* (L'Opium.)

Le phénomène se produit-il par stimulation du nerf accélérateur, ou par dépression des filets modérateurs? Cette dernière hypothèse est peu probable, l'action générale de l'opium étant, à petite dose, excitante.

On note également une augmentation de la tension artérielle, puis, rapidement, une diminution. Il est intéressant de remarquer l'identité des phénomènes circulatoires, sous l'influence de l'opium et du sommeil naturel.

A doses moyennes, et surtout à doses fortes, il se produit de la vaso-dilatation, se traduisant par des plaques violacées sur la peau, qui seraient dues à la tétanisation des petits vaisseaux.

Ce fait explique la tendance aux hémorragies par les doses toxiques.

*Température.* — L'opium est le « médicament chaud » des anciens, le médicament fébrigène; en effet, il faut se rappeler la chaleur vive et mordicante de l'intoxication par les opiacés, la sécheresse de la paume des mains chez les sujets impressionnables.

*Respiration.* — A faible dose, il y a augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires. A doses toxiques, ralentissement considérable; respiration entrecoupée, irrégulière; « le malade oublie en quelque sorte de respirer », s'il n'est violemment stimulé; il se produit de la congestion pulmonaire passive par paralysie des vaso-moteurs.

Les variations dans l'élimination de l'acide carbonique et la fixation d'oxygène sont dus sans doute à la morphine. La fixation d'oxygène diminue au fur et à mesure qu'augmentent les doses. Il y a diminution d'exhalation de l'acide carbonique à doses modérées, mais non à doses élevées; il peut même y avoir augmentation pendant les périodes d'excitation.

*Sécrétions.* — Une action sudorifique se trouve être en rap-

port avec les actions ci-dessus rapportées, car tous les médicaments cardio-vasculaires sont sudorifiques alors que les dépresseurs sont diurétiques. Cette action semble contraster avec celle sur les autres sécrétions qu'il diminue en général. On avait voulu la rapporter au sommeil déterminé par l'opium, ce qui est une erreur. Mais Ettmüller avait bien vu que l'opium arrêtait les sueurs pathologiques.

Il est à remarquer que la sueur est déterminée plus rapidement et plus sûrement par l'ingestion d'opium en nature que par l'ingestion de morphine.

Les autres glandes éprouvent une action dépressive plus ou moins marquée, chaque glande réagissant pour son compte à l'égard des agents médicamenteux.

En premier lieu la sécrétion mucipare diminue et se traduit par la sécheresse du pharynx. Il y a ensuite oligurie tant par l'atténuation de la sensation du besoin d'uriner que par la diminution de la quantité d'urine sécrétée, ce qui explique l'emploi de l'opium dans le diabète insipide.

Il y a aussi dépression de l'activité du foie pour la sécrétion biliaire se traduisant par la décoloration des fécès; par contre la fonction glycogénique, d'après Claude Bernard, est excitée.

La constipation déterminée par l'ingestion de l'opium en certaine quantité résulte de facteurs multiples; diminution des sécrétions des glandes intestinales et de la sécrétion biliaire; consistance des fécès moins fluides et moins irritantes, parésie de la tunique musculaire de l'intestin, et enfin émoussement des impressions sensitives.

Au point de vue de l'action de l'opium sur l'intestin, il ne faut pas seulement tenir compte de la somme des actions isolées des divers alcaloïdes; c'est ainsi que la morphine détermine une dépression du péristaltisme et surtout des sécrétions intestinales; en plus, il y a une action locale; la narcotine est dépourvue de toute action empêchante sur le péristaltisme intestinal; la papavérine le paralyse; la thébaïne exerce une action excitante;

la narcéine serait sans action; la codéine rendrait l'intestin hyperexcitable; mais dans l'opium entier, les substances autres que les alcaloïdes, telles que les résines et les gommes, jouent un rôle important dans l'action sur le péristaltisme et les sécrétions intestinales.

Les autres sécrétions sont également diminuées, en particulier la sécrétion salivaire, d'où la sécheresse de la bouche, la dysphagie, l'anarthrie; diminution également de la sécrétion lactée.

*Système nerveux.* — Mais c'est sur le système nerveux que l'action de l'opium se manifeste avec prépondérance.

En première ligne se place l'action hypnotique la plus anciennement notée; cependant, si, à doses élevées, l'action narcotique de l'opium est certaine, inévitable, dans beaucoup de cas, c'est l'excitation qui caractérise les doses modérées ou faibles.

A ce point de vue Fonssagrives a distingué quatre degrés dans l'action exercée sur l'organisme par l'opium en nature : 1° *l'impression* qui ne fait pour ainsi dire qu'effleurer les organes; 2° *l'imprégnation* qui les pénètre et qui réalise des manifestations déjà accusées; 3° la *saturation* qui détermine le maximum d'effets du médicament dans l'organisme; 4° enfin, *l'intoxication* qui est l'expression des troubles déterminés dans l'organisme par l'exagération de la dose précédente. Disons tout de suite que ces doses, dont nous donnerons, à propos de la posologie, la valeur moyenne, sont extrêmement variables suivant les sujets; cette détermination est essentiellement individuelle.

Le sommeil déterminé par l'opium est plus entremêlé de rêves que ne l'est le sommeil naturel, ou celui produit par d'autres hypnotiques; au réveil, on note de l'affaissement cérébral, de la céphalalgie, un état gastrique plus ou moins accentué.

On observe des actions accessoires qui, non seulement, suivant la dose, mais aussi suivant la susceptibilité individuelle

du sujet, prennent une importance plus ou moins grande; telle est, en particulier, l'action excitante qui se produit, au début, sur le système cérébral.

Mais il faut réfléchir que certains alcaloïdes de l'opium, la narcotine, la thébaïne, la papavérine, sont surtout convulsivants, et que la morphine et la codéine, qui sont hypnotiques, n'en ont pas moins une action excitante.

On s'est appuyé, pour expliquer l'action hypnotique de l'opium, sur les diverses théories du sommeil, qui ont été émises. Nous les mentionnerons brièvement.

Des expériences, faites presque exclusivement avec la morphine, permettent d'attribuer l'action hypnotique de l'opium à son influence sur l'amœboïsme des prolongements protoplasmiques et cylindraxiles des neurones; pour Boerhave et les solidistes, le sommeil résultait du retour de la laxité normale du tissu nerveux; pour Sydenham, c'était l'apaisement des esprits animaux. Plus tard la question se ramena à celle-ci : c'était de savoir si le sommeil est une fonction positive ou négative du cerveau; c'est ainsi que naquirent les diverses théories : celle des substances ponogènes de Preyer; celle de l'oxydation insuffisante de Sommer; celle de la soustraction de l'oxygène actif de Pflüger; la théorie des leucomaïnes de Leo Errera; la théorie des actions vaso-motrices de Libermann; les uns soutenant que l'opium endort les cellules cérébrales en les épuisant par son action stimulante; les autres, qu'il abolit les fonctions cérébrales en exerçant une compression lente par accumulation du sang dans le cerveau.

Par des expériences remarquables, M. Demoor, de Bruxelles, avait établi sa théorie histologique du sommeil : A l'état normal, les ramifications des cellules pyramidales se montrent hérissées d'aspérités leur donnant un aspect que l'auteur compare à une échelle suédoise; sous l'influence de la morphine, on observe une rétraction de ces prolongements, donnant au filament nerveux un aspect moniliforme.

Comment expliquer l'action analgésique de l'opium? D'après M. Demoor, cette action est générale ou locale. Celle-ci résulte de l'action directe sur les extrémités nerveuses terminales; quant à l'action analgésique générale, on l'avait d'abord attribuée à une action cérébrale : les centres ne percevaient plus la douleur; mais, d'après les expériences de M. Demoor, la non perception de la douleur paraîtrait due au défaut de contiguïté des prolongements dendritiques, réalisant une interruption de conductibilité de l'influx nerveux sensitif. Cette théorie des neurones n'est plus admise aujourd'hui. D'ailleurs, la sédation de la douleur n'est pas la conséquence de l'action hypnotique, car celle-ci n'est pas nécessaire pour que l'analgésie soit réalisée.

Du côté du sympathique, ce sont presque toujours des phénomènes de paralysie que l'on observe.

En effet, l'opium a pour effet de réaliser du myosis, ce qui se présente également lors de la section du cordon cervical du sympathique. En outre, de même que par la section, il se produit de la sécheresse des muqueuses, de la chaleur à la peau, de la rougeur des tissus, et même de l'élévation thermique.

Du côté de l'intestin, l'action paralysante exercée par l'opium sur le splanchnique devrait avoir pour effet d'augmenter le péristaltisme, mais d'autres actions prédominantes interviennent pour réaliser un état de parésie intestinale.

*Système musculaire.* — A dose modérée, l'opium se comporte comme excito-moteur déterminant un orgasme musculaire plus ou moins marqué; de là résulte cette sensation particulière appelée par Fonssagrives « alacrité musculaire », qui est une des sensations recherchées par les morphinomanes et les opiophages. A doses toxiques, au contraire, survient rapidement une suppression fonctionnelle de la moëlle se traduisant par une certaine impotence et des phénomènes asphyxiques qui, dans les cas graves, aboutissent à la mort. De cette action sur les muscles lisses résulte l'indication de l'opium comme anti-abortif; mais peut-être

agit-il aussi d'une autre façon en abolissant les sensations douloureuses qui sont le point de départ des contractions.

A dose un peu élevée, l'action dépressive de l'opium fait succéder à l'excitation du début une certaine langueur musculaire qui incite au repos.

*Action sur les appétits organiques.* — Les doses modérées d'opium font éprouver une sensation d'énergie physique, de puissance, en même temps qu'une sensation de perte du poids du corps. A la suite se produit une dépression d'autant plus profonde que l'excitation préalable a été plus intense et, en général, les opiophages sont obligés, en raison de l'accoutumance, d'augmenter chaque fois les doses. La sensation de faim est émoussée, de même que la soif, bien qu'au début celle-ci soit un peu exagérée. Les vomissements et, d'une façon générale, les phénomènes gastriques, fréquents avec la morphine, sont rares avec l'opium. Nous avons expliqué plus haut son action constipante.

*Action aphrodisiaque.* — A ce point de vue, il faut distinguer l'excitation psychique de l'excitation matérielle; si cette dernière s'observe, en général, au début de l'emploi de l'opium, il faut que les sujets augmentent rapidement la dose pour obtenir des effets identiques, mais bientôt, c'est l'impuissance génitale qui en résulte.

Pour ceux qui s'attachent à la recherche d'une satisfaction psychique, il n'est nécessaire que de plus faibles doses et, chez cette catégorie de malades, l'opium est capable de produire plus longtemps une action aphrodisiaque.

On peut rattacher à cette action l'exagération du flux menstruel provoquée par l'emploi d'une petite dose d'opium.

*Action noosthénique et exhilarante.* — Le terme de noosthénique était appliqué par Fonssagrives à toute une classe de

substances ayant la propriété de stimuler les fonctions intellectuelles et comprenant, en outre de l'opium, l'alcool, l'acide carbonique, le chanvre indien, les caféiques. Cette action noosthénique se manifeste par un état de bien-être, de bonne humeur, de force physique et intellectuelle; les idées sont nettes et précises; la mémoire est fidèle; la conception est plus rapide et plus ferme; c'est, d'après cet auteur, une sorte d'affranchissement de l'esprit. Sous l'influence de petites doses, l'état de stimulation précède un état de dépression qui peut se traduire par la phase hypnotique; le lendemain, affaissement, migraine, embarras gastrique, état semblable à celui qui succède à l'ingestion d'une quantité trop considérable de boissons alcooliques. La vertu dormitive de l'opium résulte, en somme, d'une action secondaire, c'est-à-dire de la dépression qui succède à l'excitation primitive.

D'ailleurs, l'opium a été employé de tous temps, et, dans certaines régions, comme stimulant général. Le Dr J. Mattéi, médecin de la marine, rapporte que les Orientaux l'emploient dans le but d'augmenter les forces, de supprimer la fatigue, et qu'on en distribue aux soldats turcs en campagne, de même que nous donnons des rations d'eau-de-vie et de sucre à nos soldats.

Mais, si l'opium est un stimulant de l'intelligence, celle-ci, par la répétition des excitations, éprouve des effets d'amoindrissement qui rentrent dans le tableau de la morphinomanie.

En outre, l'opium peut provoquer un effet exhilarant particulier qui semble dû à certains alcaloïdes accessoires, la codéine en particulier. La morphine n'a pas cette propriété spéciale. D'ailleurs, la stimulation intellectuelle est beaucoup moins développée, beaucoup moins prolongée, en tout cas, avec la morphine qu'avec l'opium entier.

*Action sur la nutrition.* — Il y a diminution du mouvement de désassimilation; d'où l'utilisation de l'opium dans le diabète et la polyurie simple. On observe de l'amaigrissement, de la

perte des forces; diminution de l'urée, du $CO^2$, de l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique, du chlore dans l'urine.

En somme, d'après le ralentissement de la désassimilation, le besoin de réparation est très réduit; il se produit une « anorexie physiologique », ce qui permet d'employer l'opium, dans certaines circonstances, comme agent d'épargne.

*Conditions accessoires.* — Certaines conditions sont capables de faire varier l'action physiologique de l'opium :

*Age.* — En premier lieu, l'influence de l'âge est prépondérante : les enfants présentent une sensibilité très particulière vis-à-vis de l'opium. Chez eux, la période d'excitation manque presque totalement; on voit de suite s'installer des phénomènes comateux, c'est-à-dire des manifestations toxiques. Il semble que cette susceptibilité soit due à la disproportion très grande entre le poids du corps et celui du cerveau. Chez les vieillards, l'opium doit être manié avec prudence.

*Sexe.* — La femme est plus impressionnable aussi vis-à-vis de l'opium.

*Idiosyncrasies.* — Le professeur Pouchet les groupe sous trois chefs : En premier lieu, l'apathie qui s'observe chez des sujets atteints d'affections du système nerveux caractérisées par un état d'excitation; dans cette catégorie de malades, les phénomènes produits par l'opium sont très atténués.

Les phénomènes d'hyperesthésie, au contraire, plus nombreux que les précédents, sont ceux dans lesquels des doses minimes d'opium ont provoqué des accidents. Enfin les phénomènes de paresthésie sont des manifestations tout à fait atypiques de l'opium.

## § 2. Étude physiologique des alcaloïdes de l'opium

### I. *Morphine.*

La morphine est le plus important des alcaloïdes de l'opium par sa proportion et par l'intensité de son action physiologique.

C'est Claude Bernard qui étudia bien ses propriétés et qui distingua celles des autres alcaloïdes.

On observe de grandes variations suivant les animaux et, chez l'homme, suivant les individus; à ce point de vue, l'état d'intégrité des cellules de l'organisme du sujet, des cellules nerveuses, en particulier, est à considérer.

Voici, d'après Claude Bernard, un tableau dans lequel sont rangés, par ordre d'activité décroissante, et suivant trois catégories d'action physiologique, les principaux alcaloïdes de l'opium :

*Classification physiologique des principaux alcaloïdes de l'opium.*

(D'après Claude Bernard.)

| ORDRE CONVULSIVANT | ORDRE TOXIQUE | ORDRE SOPORIFIQUE |
|---|---|---|
| Thébaïne | Thébaïne | Narcéine. |
| Papavérine | Codéïne | Morphine. |
| Narcotine | Papaverine | Codéïne. |
| Codéïne | Narcéine | |
| Morphine | Morphine | |
| Narcéine | Narcotine | |

Voici maintenant, d'après M. Guinard, de Lyon (1), l'action de la morphine sur les différentes espèces animales rangées par ordre de sensibilité décroissante.

(1) Étude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine.

*Influence exercée par la morphine sur différentes espèces animales.*

(D'après M. GUINARD.)

| | | |
|---|---|---|
| Espèces narcotisées par la morphine..... | Chien.....<br>Lapin.....<br>Cobaye.....<br>Rat blanc.....<br>Souris.....<br>Moineau..... | Animaux chez lesquels la morphine trouble les fonctions du cerveau. |
| Espèces chez lesquelles domine l'excitation sans narcose..... | Cheval.....<br>Ane.....<br>Bœuf.....<br>Chat.....<br>Mouton.....<br>Porc.....<br>Chèvre..... | Animaux chez lesquels la morphine ne modifie pas, ou très peu, les fonctions du cerveau. |

Chez la grenouille, Witkowski distingue deux stades, à la suite de l'injection de 0 gr. 05 de chlorhydrate de morphine : 1° Stade de narcose; 2° Stade tétanique (1).

Tout d'abord la grenouille perd sa vivacité, ne se sauve pas, réagit normalement aux excitations; puis elle fait des sauts inhabiles, perd l'équilibre, ne réagit plus. Le réflexe palpébral disparaît; les réflexes médullaires persistent, quoique affaiblis. La morphine agit à la façon de l'expérience de Golz qui consiste à enlever les différentes parties du cerveau. Au stade tétanique, les réflexes augmentent; il se produit des crises tétaniques; après chaque crise, abolition de l'excitabilité réflexe. Dans le stade de narcose, la respiration est ralentie, il y a des crampes respiratoires. Le cœur, les vaisseaux sont intacts ou ne présentent que des phénomènes secondaires.

Chez les mammifères, en gros, les mêmes stades se reproduisent; l'animal se comporte comme si on lui avait enlevé le cerveau, réagit de plus en plus faiblement. Si l'animal ne meurt pas par arrêt de la respiration, surviennent les convulsions.

(1) VON SCHROEDER, *Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. (Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, t. 17, III, p. 96. Leipzig, 1883.)

Le chien est l'animal qui se rapproche le plus de l'homme au point de vue de sa réaction à la morphine, bien qu'il soit plus résistant; il supporte très bien l'injection de 0 gr. 01 de chlorhydrate de morphine par kilogramme d'animal, alors que chez l'homme 0 gr. 003 par kilogramme (c'est-à-dire 20 centigrammes pour un homme de 65 kilogrammes) est une dose déjà forte.

Voyons donc rapidement l'action de la morphine chez le chien (1) : avec 1 centigramme par kilo, l'animal est pris de sommeil et d'engourdissement; cependant la sensibilité n'est pas tout à fait abolie; elle est seulement très émoussée. Avec des doses mortelles, 5 à 7 centigrammes par kilo, on voit se produire des mouvements cloniques espacés dans certains groupes musculaires, puis plus ou moins généralisés, donnant des crises tétaniques véritables; tout d'abord on a l'aspect de crises épileptiformes, puis celui du tétanos strychnique.

Quant aux autres animaux, ils réagissent différemment, et, néanmoins, l'étude, chez eux, de l'action de la morphine, n'est pas sans intérêt pour son étude chez l'homme, car on voit, suivant les différents sujets, des types qui se rapprochent de celui présenté par tel ou tel animal.

Chez les uns, ce sont des manifestations presque uniquement cérébrales; chez les autres, cérébro-médullaires; ailleurs encore, elles sont médullaires.

L'action cérébrale est en rapport avec le volume du cerveau; l'action médullaire avec celui de la moelle; mais la toxicité n'est pas exactement fonction du rapport qui existe entre le poids du corps et celui de la masse encéphalo-médullaire, et, dans toute la série, c'est l'homme qui se montre le plus sensible.

Voyons en particulier l'action de la morphine sur les différents appareils.

*Respiration.* — Il faut distinguer deux phases : Une première

(1) Pouchet, *Leçons de pharmacodynamie*, t. II. (L'Opium.)

phase d'accélération, même avec de faibles doses; une deuxième phase de ralentissement coïncidant avec la période de sommeil; cependant l'animal réagit aux excitations, le pouvoir réflexe de la moelle est même exagéré. Il se produit alors des frissons en rapport avec le refroidissement. Il y a également diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires. On observe aussi, chez le lapin, le phénomène de la respiration périodique; mais les excitations sont capables de détruire cette périodicité, ce qui montre que la sensibilité n'est point abolie, mais seulement la perception de la sensibilité.

L'ablation des hémisphères cérébraux sur des pigeons a permis de montrer que, dans ce cas, l'accélération initiale manquait, et que, d'emblée, il se produisait un ralentissement; d'ailleurs cette action est purement cérébrale, et ne se fait pas par l'intermédiaire des pneumogastriques, car le ralentissement provoqué par la morphine se produit encore après leur section.

*Température.* — L'action sur la température est liée, dans une large mesure, à celle exercée sur la respiration et sur la circulation, comme le montrent les courbes thermiques obtenues par M. Guinard. A dose suffisante, l'injection de morphine détermine un abaissement de température assez notable. A doses plus élevées, l'hypothermie est plus marquée et se prolonge.

Quelle est l'origine de cet abaissement?

Action directe sur les centres de la thermogénèse?

Il y a, en effet, une action de la morphine sur les centres bulbomédullaires, mais cette action, qui est plutôt une stimulation, ne peut expliquer le fait. On a admis que les combustions respiratoires étaient proportionnelles, non plus à la surface de l'animal, mais à son poids, de sorte qu'elles étaient, de ce fait, diminuées. D'autre part, on se demandait si les modifications respiratoires n'étaient pas la conséquence du ralentissement des échanges nutritifs, de la diminution de la production de chaleur. L'expérimentation se charge de répondre négativement; les

graphiques pris, dans ce but, par M. Pachon, montrent, en effet, le défaut de parallélisme entre les courbes de la température et celles de la respiration; c'est dans le système nerveux central qu'il faut chercher la cause des modifications de la respiration. Il ne s'agit pas d'une diminution de l'excitabilité des centres bulbaires vis-à-vis des stimulants normaux, car, en réalité, la moindre excitation est capable d'accélérer momentanément la respiration et de provoquer ce que l'on appelle le « réveil irritable ».

Il semble que l'excitabilité des centres étant normale, c'est un changement dans la modalité de la qualité de l'excitation qui intervient; il faut aussi tenir compte de l'action du sang chargé d'acide carbonique sur les cellules nerveuses. Mais si les modifications respiratoires sont presque toujours liées aux modifications cérébrales, il est des cas où ces actions sont indépendantes.

Pendant le sommeil morphinique, la quantité de $CO^2$ diminue, la quantité d'O augmente, ce qui est en rapport avec la lenteur des mouvements respiratoires. Il faut faire intervenir aussi des actions circulatoires que nous verrons plus loin, et tenir compte de l'immobilité et du repos musculaire.

*Cœur et circulation.* — Les doses moyennes de morphine déterminent sur le cœur deux ordres opposés de phénomènes : en premier lieu, c'est l'accélération cardiaque avec légère augmentation de la tension artérielle; puis ralentissement avec diminution de la tension vasculaire. Les modifications du rythme varient suivant les espèces animales; chez l'homme, l'accélération est primitive; on observe des intermittences vraies qui sont nettes, surtout chez le chien. Du côté de la tension, on constate un abaissement précédé d'une courte phase d'hypertension qui reparaît à la période terminale, au moment des crises convulsives. Les expériences de Stcherbak ont montré les modifications exercées sur la vitesse du sang; au début, chez les animaux narcotisés, elle est augmentée, puis diminuée

dans la suite; mais cette diminution est plus marquée dans le système veineux que dans le système artériel ; la cause en est à la périphérie; elle est due à la paralysie vaso-motrice qui produit le ralentissement de la circulation capillaire et la stase.

Chez les animaux excités, au contraire, la vitesse subit d'abord une diminution, puis une augmentation sous l'influence d'un mécanisme inverse du précédent, c'est-à-dire la vaso-constriction périphérique. Si l'on sectionne les pneumogastriques, les effets de renforcement du cœur se produisent quand même; si donc ils sont liés, pour une faible part, à une action centrale, ils dépendent, en grande partie, d'actions périphériques.

*Sécrétions.* — Disons, tout d'abord, que certaines sécrétions sont exagérées sous l'influence de la morphine, et d'autres sont diminuées. En premier lieu c'est l'hypersécrétion salivaire et l'hypersécrétion sudorale ; et l'expérience de M. Aubert, de Lyon, montre qu'il ne s'agit pas là d'une action locale de la morphine éliminée.

On note, d'autre part, une dépression fonctionnelle marquée des glandes gastriques et intestinales. La sécrétion de l'urée n'est pas modifiée par la morphine.

*Péristaltisme intestinal.* — Au début, chez l'homme, il est excité, puis paralysé. L'action sur les muscles lisses ne doit pas être invoquée ici; il faut invoquer l'action sur le splanchnique; Schmiedeberg expliquait ces faits par un réflexe ayant son point de départ au niveau de la muqueuse intestinale dans des éléments nerveux dont l'excitabilité serait diminuée.

*Chimisme stomacal.* — L'emploi, à doses toxiques, de la morphine réalise un ralentissement considérable de la digestion stomacale ; l'emploi prolongé de la morphine détermine à la longue la disparition de l'acide chlorhydrique.

*Système nerveux.* — « La morphine est le type des agents

cérébraux, c'est le poison par excellence des manifestations de l'activité psychique. »

D'abord excitation aux faibles doses, puis suspension d'activité, et, enfin, à dose suffisante, paralysie de la cellule cérébrale. Puis action sur les éléments médullaires, et ensuite sur les éléments bulbaires (troubles de la circulation et de la respiration, convulsions, paralysie, état comateux). Il y a exagération de la réflectivité médullaire, et manque de modération par les hémisphères; la morphine endort la douleur par abolition ou atténuation des perceptions douloureuses, mais exalte l'irritabilité sensitive. Pour les influences cérébrales, on observe des variations d'action suivant les deux groupes d'espèces animales et suivant les individus; c'est, au contraire, une action constante pour les influences cérébro-médullaires; d'une façon générale, la réaction ne sera normale que si la cellule cérébrale est elle-même normale. Il est aussi des idiosyncrasies de races telles que celle présentée par les Maltais. On voit parfois aussi des contractures et des troubles de la locomotion, une action ébrieuse.

L'action convulsivante ultime manque souvent chez l'homme, parce que la mort, par paralysie du cerveau, survient avant. Le point de départ des convulsions doit être cherché dans la substance grise du bulbe.

## Apomorphine

Elle dérive de la morphine par perte d'une molécule d'eau; elle est employée sous forme de chlorhydrates qui sont au nombre de deux : un chlorhydrate amorphe et un chlorhydrate cristallisé. Cette substance a la propriété de déterminer des vomissements. Or, on a prétendu que les phénomènes nauséeux ou les vomissements déterminés parfois par la morphine, étaient en rapport avec la transformation spontanée de celle-ci en apomorphine; s'il est vrai que cette mutation s'opère quelquefois,

et entre, pour une part, dans la production des manifestations gastriques, néanmoins la morphine, en solution fraîche, préparée extemporanément, possède pour son propre compte ces propriétés.

### Apocodéine

A côté, on peut citer l'apocodéine qui est à la codéine ce que l'apomorphine est à la morphine; et, contrairement à ce qu'on aurait pu penser, cette substance ne se comporte pas comme émétisante. Elle détermine l'exagération de la sécrétion salivaire et l'accélération des mouvements péristaltiques intestinaux, provoque un sommeil léger et de peu de durée.

Occupons-nous maintenant de l'action physiologique de quelques-uns des principaux alcaloïdes de l'opium. On ne connaît actuellement à leur sujet que quelques faits intéressants; mais l'étude complète n'en a pas été faite comme elle l'a été pour la morphine.

---

## II. — *Narcéine.*

D'après la classification de Claude Bernard, le plus hypnotique de tous les alcaloïdes, sur les animaux tout au moins, serait la narcéine; chez l'homme, elle donne un sommeil calme, profond; absence de rêvasseries; absence de l'excitabilité réflexe sous l'influence du bruit.

D'après Fonssagrives, ses effets somnifères sont dégagés des actions toxique et convulsivante; le réveil est facile, naturel, sans laisser de pesanteur de tête, ni état nauséeux, ni embarras gastrique, comme avec la morphine.

Elle calme la toux et lui enlève son caractère spasmodique. Paresse vésicale assez intense; sorte de dysurie, mais sans douleur.

La narcéine est moins analgésique que la morphine; elle est antispasmodique, mais sans action sur le péristaltisme intestinal.

La sécrétion de l'urée est augmentée par la narcéine.

---

### III. — *Codéine.*

La codéine détermine un engourdissement des fonctions cérébrales, mais aussi une exaltation de l'excitabilité réflexe de la moelle.

C'est un bon calmant de la toux, peu narcotisant; le sommeil est peu profond; il y a un état d'excitation et d'exhilaration cérébrales. Le réveil ne s'accompagne pas de phénomènes désagréables (pesanteur de tête, engourdissement de l'esprit, état nauséeux).

Chez les animaux, on a étudié son action physiologique (1).

Chez la grenouille, 5 à 8 milligrammes procurent, après 10 ou 15 minutes, une légère narcose; les réflexes sont diminués; pas de stade tétanique. Avec 2 à 3 décigrammes, plus de narcose; augmentation de l'excitabilité.

En une demi-heure ou une heure, l'excitabilité est diminuée pour les excitants chimiques, diminution qui disparaît rapidement; bientôt commence une excitabilité réflexe aux excitants mécaniques, qui peut amener des crampes réflexes sans que la grenouille réagisse aux excitants acides autrement qu'une grenouille normale (phénomènes qui rappellent ceux de la strychnine).

(1) Von Schroeder, *loc. cit.*

Pour la morphine, l'excitabilité aux acides peut être modifiée, sans que celle aux excitants mécaniques soit changée; pour la codéine, c'est l'inverse.

Il se produit des crampes particulières; saut très violent, après lequel l'animal ne ramène pas ses jambes dans la situation normale. Ensuite tétanos; l'excitabilité musculaire se conserve; paralysie en 20 minutes; action ralentissante sur le cœur, qui n'est pas empêchée par l'atropine.

Elle agit moins sur le cerveau que la narcotine et davantage sur la moelle.

*Mammifères.* — Chez les lapins 0 gr. 01 ne donne pas de modifications. Avec 0 gr. 03 à 0 gr. 04, pas de stade narcotique; augmentation de l'excitabilité réflexe au bout de 15 minutes; dilatation pupillaire, tremblement.

Avec 1 centigramme par kilogramme, crampes tétaniques; l'animal meurt par l'appareil respiratoire; rigidité musculaire.

Pas d'effet sur la pression artérielle.

Chez le chien, l'action narcotique est plus manifeste que pour le lapin. Mais, au point de vue des doses, il existe des différences individuelles considérables.

Pour un chien de 10 kilos, on emploie de 10 à 15 centigrammes. Il y a de la diarrée; pendant le stade d'excitation, on observe de la mydriase; pendant la narcose, c'est du myosis.

## Codéthyline, dionine

On peut rapprocher de la codéine la codéthyline, dont le chlorhydrate est connu sous le nom de dionine; c'est de la codéine, dans laquelle le radical méthyle est remplacé par un radical éthyle.

D'après von Schroeder, son action physiologique est la même que celle de la strychnine.

C'est un sédatif général, hypnotique; il calme la toux; le rythme de la respiration est ralenti de ce fait. La dionine est utilisée dans la cure de la morphinomanie; elle peut déterminer de la congestion céphalique.

D'après von Schroeder, la codéthyline se comporte vis-à-vis des animaux comme le fait la strychnine.

---

## IV. — *Narcotine.*

Chez les grenouilles (1), la narcotine, injectée en poudre, ne produit pas de phénomènes toxiques. On l'injecte sous forme de chlorhydrate en solution fortement acide. Sous cette forme, la grenouille supporte 0 gr. 07 centigrammes.

Avec 0 gr. 03, agitation immédiate; puis l'animal paraît un peu narcotisé, ne cherche pas à fuir; l'excitabilité diminue, il reste sur le dos.

Après le stade d'excitation, stade de parésie qui dure 1 à 2 heures. Au bout de 3 heures, l'animal est rétabli.

Avec 5 à 7 centigrammes, premier stade très court, diminution des réflexes; après 10 à 20 minutes, forte élévation de température, accès tétaniques; l'animal est inerte dans l'intervalle des accès; puis survient la paralysie et la mort, ou le rétablissement au bout de 20 heures. La paralysie est d'origine centrale.

Contrairement à la morphine, la narcotine a une action sur le cœur.

Après l'injection de 0 gr. 03, il y a des arrêts diastoliques au bout d'un quart d'heure, puis un ralentissement considérable. Le pouls étant à 41 à la minute, au bout d'une heure, on ne compte plus que 2 pulsations en 9 minutes.

(1) Von Schroeder, *loc. cit.*

Il ne s'agit pas de l'action de l'acide contenu dans la solution. Ott pense qu'il s'agit d'une action sur le muscle cardiaque; Schroeder ne le pense pas, car une injection d'atropine n'apporte aucune modification. D'ailleurs, l'arrêt du cœur en diastole pendant quelques minutes, les pulsations ensuite plus rapides, sont des faits contraires à l'idée d'une action du muscle cardiaque; il faut, semble-t-il, faire intervenir les ganglions. Il y a donc similitude avec la morphine : stade narcotique, puis stade tétanique; les crampes sont dues à l'action de la moelle.

Les différences sont les suivantes : avec la narcotine, stade narcotique court et peu prononcé; stade tétanique plus rapide; avec la morphine, pas de paralysie aussi prononcée du cerveau. En somme : plus faible action sur le cerveau, plus forte sur la moelle; en plus, action sur le cœur.

Chez le lapin, 5 décigrammes de narcotine, dissous dans l'acide chlorhydrique, administrés par l'estomac, donnent, après 15 ou 20 minutes, des frissons, de l'excitation; il y a de l'excitabilité réflexe. Quelquefois, chez le lapin, on voit un stade de narcotisation faible; mais c'est très irrégulier.

A la dose de 1 gramme à 1 gr. 50, accès tétaniques plus ou moins prononcés, et qui durent assez longtemps; mort au bout de 44 heures.

Avec 2 grammes à 2 gr. 50, mort au bout de 1/2 heure à 1 heure.

Chez les chiens, diminution du nombre des pulsations; pas d'action sur la pression sanguine; excitation de la respiration; pas de paralysie. L'analogie avec la morphine est plus grande.

D'après le professeur Pouchet, la narcotine est une substance convulsivante peu toxique, sans propriétés analgésiques, ni anexosmotiques, ni soporifiques. Elle aurait des propriétés fébrifuges utilisées dans le paludisme.

## V. — *Papavérine.*

Cinq milligrammes produisent, chez la grenouille, une narcose peu profonde.

Avec une plus forte dose, il y a augmentation de l'excitabilité réflexe; pas d'augmentation de la narcose. Si l'on donne, d'emblée, 3 à 5 centigrammes, il n'y a pas de stade de tétanos; la paralysie se déclare immédiatement. Le cœur est très ralenti, exsangue.

Chez le lapin, avec 5 décigrammes, *per os*, légère narcose. Avec 1 gramme, *per os*, narcose, catalepsie. On ne peut augmenter la narcose avec des doses plus fortes; avec 2 grammes, il se fait des spasmes respiratoires.

La papavérine est donc un convulsivant; elle n'a pas de propriétés soporifiques, ni anexosmotiques; elle est peu analgésique.

On l'a employée dans les formes excitées de l'aliénation mentale; dans les diarrées infantiles; elle ne donne pas de torpeur.

## VI. — *Thébaïne.*

Elle a une influence très faible sur le cœur de la grenouille. Au début du stade tétanique, augmentation du nombre des battements, puis irrégularités. Symptômes généraux analogues à ceux de la codéine; mais la thébaïne est plus active. Après l'injection de 1 milligramme ou de 3/4 de milligramme, la grenouille tombe dans un état comateux qui dure 18 à 20 minutes; excitabilité réflexe; tétanos en 1 ou 2 heures; l'animal se rétablit en 5 à 8 heures. A dose triple, la mort survient au bout de 3 à 6 heures.

C'est le plus convulsivant des alcaloïdes; pas de propriétés anexosmotiques, ni soporifiques.

Von Schroeder conclut ainsi son étude physiologique des alcaloïdes de l'opium (1) : Tous les alcaloïdes de l'opium ont ceci de commun avec la morphine : le lieu d'action, le système nerveux central. Ces alcaloïdes déterminent un stade narcotique (période du cerveau) et un stade tétanique par excitabilité médullaire. Malgré cette concordance qualitative, il y a des différences quantitatives dans la production des deux stades.

La narcose avec la thébaïne n'existe que pour la grenouille; il ne se produit pas, comme pour la morphine, une propagation successive, une paralysie qui met successivement les organes hors de fonction. L'action s'étend sur tout le cerveau, et reste peu prononcée même quand des phénomènes d'excitation commencent à se produire. Enfin l'auteur divise les alcaloïdes de l'opium en deux groupes :

| I. Groupe de la morphine (action narcotique) : | II. Groupe de la codéine (action tétanique) : |
|---|---|
| Morphine, | Papavérine, |
| Oxydimorphine. | Codéine, |
| | Narcotine, |
| | Thébaïne. |

Il termine en disant qu'il faut déconseiller l'emploi des alcaloïdes du groupe de la codéine comme narcotiques.

Signalons une propriété générale de ces alcaloïdes : c'est qu'employés au début de l'anesthésie, ils secondent l'action du chloroforme ou des autres anesthésiques.

Enfin, disons quelques mots de la PÉRONINE et de l'HÉROINE.

La PÉRONINE, dérivé benzylique, est un narcotique moins puissant, moins convulsivant que la morphine. C'est un sédatif de la toux, un calmant de la douleur dans les névralgies.

(1) Von SCHROEDER, *loc. cit.*

L'HÉROINE (diacétylmorphine) est moins hypnotique, plus convulsivante, a une action assez marquée sur la respiration; elle calme les toux spasmodiques.

Son action physiologique a été bien étudiée par M. Timothée Saint-Martin.

## § 3. Toxicologie [1]

*Etiologie.* — Les opiacés et la morphine occasionnent des empoisonnements fréquents. Les empoisonnements criminels sont peu nombreux en raison de la saveur de l'opium et de la morphine; les empoisonnements accidentels sont fréquents, surtout chez les enfants.

*Symptômes.* — Au bout d'un temps variable allant d'une 1/2 heure à plusieurs heures, commencent les effets : pesanteur de tête, vertiges, sensation de chaleur, augmentation de la force du pouls, sécheresse de la bouche et de la peau; puis, démangeaisons, sueurs, nausées et vomissements; parfois de l'agitation, exaltation de l'acuité sensorielle. Après cette période, survient de la somnolence ou un sommeil paisible, les sensibilités disparaissent. Les pupilles sont rétrécies.

Ralentissement considérable de la respiration; le cœur subit au début une action stimulante, puis il s'affaiblit, le pouls devient petit, irrégulier.

Au début du coma, congestion du visage, puis la cyanose se développe, la température s'abaisse. Chez l'enfant, on observe souvent des convulsions, plus rares chez l'adulte; la mort survient en moyenne après 10 ou 12 heures.

Quand la guérison se produit, la respiration se régularise ainsi que le pouls; les facultés intellectuelles se manifestent peu à peu.

La convalescence est marquée par de la pesanteur de tête,

(1) Manquat, *Traité de Thérapeutique*, t. II, éd. 1903. — Vibert, *Précis de toxicologie clinique et médico-légale* (1907).

des vertiges, de la lenteur des idées, quelquefois des démangeaisons, des vomissements. Le myosis persiste, la constipation est opiniâtre. On a constaté une albuminurie peu durable, de la glycosurie.

Chez les petits enfants, la mort survient en général rapidement.

L'étude des symptômes de l'empoisonnement par les opiacés, nous montre que l'influence de l'opium s'exerce successivement sur les différentes régions de l'axe cérébro-spinal, car elles sont différemment impressionnables et, d'autre part, réagissent à des doses différentes. En premier lieu, ce sont les hémisphères qui réagissent par la période d'excitation du début; puis c'est le cervelet qui réagit par les troubles de la motilité, mais, d'une façon générale, celui-ci se montre moins sensible à l'opium que les hémisphères cérébraux. Si les doses augmentent, l'action sur la protubérance se manifeste par un état comateux, puis le bulbe réagit par l'asphyxie avec abaissement de la température, ralentissement de la respiration et, avec des doses toxiques, arrêt du cœur; enfin, à la période ultime de l'intoxication, apparaissent les convulsions, puis la paralysie, qui traduisent l'action sur la moelle (1).

*Formes anormales.* — L'intoxication peut avoir une marche intermittente : l'état s'améliore, puis le malade retombe dans le coma. Ou bien le sommeil fait défaut, il y a plutôt de l'excitation et le coma survient d'emblée. Il est enfin des cas où la mort survient subitement, longtemps après que le coma s'est dissipé, ou même sans que le coma se soit produit.

*Doxes toxiques.* — Chez un adulte, 0 gr. 05 à 0 gr. 06 de morphine déterminent en général une intoxication grave; 0 gr. 10 à 0 gr. 20 peuvent entraîner la mort. Pour l'opium, la dose

(1) Pouchet, *Leçons de pharmacodynamie.* (L'Opium.)

mortelle moyenne peut être fixée à 1 et 2 grammes. Mais il est des différences dans la susceptibilité individuelle qui font varier dans de grandes limites les doses toxiques d'opium. A côté des idiosyncrasies, il faut faire intervenir certains facteurs : l'accoutumance permet aux individus habitués à user des opiacés d'en consommer des doses toxiques sans produire de troubles immédiatement graves; leur action se manifeste par les troubles de l'intoxication chronique; au point de vue de l'âge, nous avons vu la susceptibilité des enfants aux opiacés, mais qui varie aussi considérablement suivant les sujets.

Il faut tenir compte aussi de l'état de maladie; ainsi, celles qui sont caractérisées par une violente excitation du système nerveux amoindrissent considérablement les effets de l'opium. Au contraire, il est plus dangereux chez les sujets déprimés, lipothymiques, les brightiques, les urémiques.

*Lésions anatomiques.* — Les poumons sont congestionnés, le sang noir et liquide. L'encéphale est congestionné. La vessie est pleine d'urine.

*Absorption. Elimination* (1). — La morphine est absorbée rapidement. Elle se fixe dans divers organes et surtout dans le cerveau où elle forme une combinaison qui aboutit à sa destruction. Elle est aussi détruite en faible proportion dans d'autres organes. Le reste est éliminé en nature. L'élimination par le rein est la plus importante, bien que variable suivant les individus. L'élimination se fait aussi par l'estomac et l'intestin ainsi que par les glandes mammaires et par la peau. L'élimination se fait très lentement dans l'intoxication aiguë et plus encore dans l'intoxication chronique.

*Diagnostic.* — Le coma s'établit graduellement; il est précédé d'une période de somnolence; les pupilles sont contractées,

(1) Vibert, *loc. cit.*, p. 628.

la respiration est ralentie ; les convulsions sont tardives.

Il n'est pas toujours facile de caractériser la morphine dans les viscères.

*Traitement.* — Vomitif. Lavage d'estomac. Contre-poisons chimiques : solution iodo-iodurée et tannin. Pour tenir le malade éveillé, on le force à marcher; c'est le traitement ambulatoire. On donne du thé, du café, de la caféine. Quand la respiration s'affaiblit et se ralentit, on a recours à la respiration artificielle, aux inhalations d'oxygène, aux bains chauds. Le traitement par l'atropine a été employé quelquefois avec succès, mais il échoue fréquemment. Le traitement par la strychnine a donné de bons résultats. Enfin, le Dr W. Moor (de New-York) a préconisé le traitement par le permanganate; il doit être administré à la fois par les voies digestives et la voie sous-cutanée; on a obtenu des cas de guérison vraiment surprenants.

*Intoxication chronique* (1). — Nous ne dirons que quelques mots de l'intoxication chronique par la morphine et par l'opium. Les symptômes sont analogues; le morphinisme se manifeste au bout de 4 à 6 mois d'usage abusif de la morphine; il se traduit d'abord par le besoin impérieux de la morphine qui résulte de la période de dépression succédant à l'excitation, le malade ne pouvant y échapper que par une nouvelle dose de morphine. Puis surviennent des troubles digestifs variables, des désordres nerveux, tels qu'insomnie pénible, troubles de la sensibilité; les sens et l'intelligence ne sont atteints que tardivement; au bout d'un certain temps, apparaissent des troubles de la nutrition, amaigrissement, sécheresse de la peau, s'accompagnant de dyspnée, de palpitations et d'œdème des extrémités; il y a des sueurs, des éruptions cutanées, des abcès. On a constaté aussi chez l'homme comme chez la femme des troubles des fonctions génitales.

(1) Manquat, *loc. cit.*, p. 443.

Enfin on a observé de l'albuminurie.

*Traitement* (1). — Trois méthodes sont en présence :

1° Suppression brusque; 2° Suppression lente et progressive; 3° Suppression rapide.

La première méthode n'est pas sans danger; elle détermine ce qu'on appelle les phénomènes d'abstinence constitués par des troubles circulatoires, de la faiblesse du cœur pouvant aller jusqu'au collapsus cardiaque, par des troubles digestifs, urinaires, nerveux, en particulier par une insomnie persistante et un état de prostration.

La méthode de suppression lente et progressive est à rejeter, elle ne réussit pas. Il est donc préférable de recourir à la diminution progressive, mais rapide, des doses; le malade doit être surveillé et doit garder le lit. On diminue d'abord les doses, puis le nombre des piqûres; on arrive ainsi à la suppression en 5 à 6 jours. On a conseillé d'atténuer la suppression de la morphine par un autre médicament. Zambaco préconise les alcooliques associés aux toniques. On a proposé l'héroïne, la dionine, mais on a observé de l'héroïnisme.

Les bromures, d'après Grasset, agissent sur l'état névropathique général; l'extrait d'opium, le laudanum sont surtout utiles contre l'élément « douleur ». Le chloral agit contre l'insomnie; la cocaïne contre les douleurs des muqueuses.

Il faut aussi instituer un traitement par l'hydrothérapie, par l'électricité. Si l'état mental est touché, il faut isoler le malade du milieu familial. Enfin nous verrons au chapitre des indications thérapeutiques du pantopon, l'essai de son emploi dans la cure de démorphinisation.

(1) Manquat, *loc. cit.*, p. 472.

## § 4. Indications thérapeutiques [1]

### 1° Indications tirées de l'action sur le système nerveux

a / *Opium somnifère et calmant.* — On l'emploie dans les insomnies douloureuses, les névralgies, les coliques hépatiques et néphrétiques, la cystite, l'urétrite, l'otite, le cancer, l'empoisonnement par les substances corrosives, la céphalalgie asthénique et anémique, dans l'insomnie douloureuse des maladies fébriles (point de côté de la pneumonie et de la pleurésie).

Il calme le délire qui se rattache à l'asthénie dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, l'érysipèle; il atténue les symptômes nerveux dans la variole.

Dans l'aliénation mentale, l'opium est utile dans les états accompagnés de tristesse et d'affaissement (Trousseau et Pidoux); dangereux dans les insomnies avec agitation vive; contre-indiqué dans les formes congestives de la folie et dans certains cas de delirium tremens. D'après Voisin, la morphine est utile dans les hallucinations, l'état dépressif, la lypémanie anxieuse, l'alcoolisme, la folie lypémaniaque.

Dans l'insomnie nerveuse résultant d'un excès de travail cérébral, l'opium est nuisible.

Il agit dans le délire d'inanition à la fin des maladies aiguës.

b / *Opium analgésique.* — Employé contre les névralgies, la gastralgie, les coliques, les coliques de plomb, les coliques hépatiques et néphrétiques, les crises gastriques du tabès, la boulimie.

(1) Manquat, *loc. cit.*

Contre-indiqué dans la goutte.

« Il faut réserver la morphine, dit Manquat, pour les douleurs transitoires ou graves, celles que provoque l'appendicite ou le cancer par exemple, et aux périodes ultimes des maladies douloureuses pour faire passer sans trop de souffrance les derniers moments du malade. »

c/ *Opium contre les spasmes musculaires.* — Utilisé dans l'épilepsie, surtout associé aux bromures (Flechsig).

Dans le tétanos, on peut le donner à des doses excessives. On l'emploie dans l'hystérie, la chorée grave, dans le traitement curatif de l'avortement, la réduction des hernies étranglées.

### 2° INDICATIONS TIRÉES DE L'ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

*Hémoptysie.* — La morphine calme la toux, abaisse la pression sanguine, fait une dérivation sur tous les points de l'organisme dont elle dilate les vaisseaux.

*Cardiopathies.* — Insuffisance aortique (combat l'anémie cérébrale); l'opium soulage la dyspnée, calme les névralgies du plexus aortique.

D'après Dujardin-Baumetz, on peut l'employer dans l'angine de poitrine, mais non dans celle à forme asphyxique (Huchard).

*Dyspnée.* — Lorsqu'elle dépend d'anémie cérébrale.

Dyspnée paroxystique de l'asthme (Huchard, Lévy, Vibert).

Dyspnée des phtisiques aux dernières périodes, pneumothorax.

### 3° INDICATIONS TIRÉES DE L'ACTION SUR L'APPAREIL DIGESTIF

Vomissements, gastralgie et dyspepsie douloureuse; ulcère de l'estomac; diarrée (opium en nature), dysenterie (cas bénins); choléra asiatique (diarrée prodromique). Hémorragies intestinales, péritonite, appendicite.

### 4° INDICATIONS TIRÉES DE L'ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS

*Bronchite aiguë.* — Modère la toux et les sécrétions bronchiques.

*Diabète.* — Contre la polyurie, la glycosurie, la boulimie, la soif.

### CONTRE-INDICATIONS

1° L'opium est contre-indiqué dans les états congestifs du système nerveux central; — 2° Son administration exige une prudence très grande dans les états adynamiques; il est le plus souvent contre-indiqué à moins qu'il ne s'agisse de calmer une douleur intolérable; — 3° La même prudence est de rigueur quand l'élimination rénale est entravée (altération des reins) ou lorsqu'on doit conserver l'intégrité de l'élimination urinaire (goutte, certains empoisonnements); — 4° Quelques sujets présentent une susceptibilité spéciale à l'égard de l'opium, surtout les femmes nerveuses, les jeunes filles à l'époque de la puberté, les femmes à l'époque de la ménopause, les vieillards et tous les sujets prédisposés à l'apoplexie; chez les malades de ces catégories, on devra tâter la susceptibilité individuelle par de faibles

doses; — 5° La morphine est contre-indiquée dans l'œdème du poumon et la dilatation du cœur droit; — 6° Il est très probable que la morphine favorise un certain nombre d'infections; il faut donc en être très réservé dans les états infectieux.

### OPIUM CHEZ LES ENFANTS

On ne peut leur donner que des préparations qui se présentent sous une certaine masse et il faut avoir soin de fractionner les doses.

Une goutte de laudanum prise en une fois peut tuer le nourrisson, mais si elle est diluée dans une potion de 120 grammes prise par cuillerées à café, elle est bien supportée. On donnera au maximum une goutte de laudanum par année d'âge accomplie.

### INDICATIONS RESTREINTES

Diarrées bilieuses, entérites, entéro-colites, affections douloureuses siégeant dans un organe abdominal; appendicite, coliques, gastralgie, maladies des bronches; pour calmer la toux au-dessus de 2 ans, on emploie l'opium associé à l'aconit ou à la belladone.

## § 5. Posologie des opiacés

Les doses d'opium capables de produire les mêmes effets sont extrêmement variables suivant les individus, et chez le même sujet suivant son état de santé.

On ne peut donner que des moyennes.

Voici, en extrait thébaïque, les doses capables de déterminer chacune des phases distinguées par Fonssagrives :

| | | |
|---|---|---|
| L'impression..... | 2 à 5 | centigrammes. |
| L'imprégnation..... | 5 à 10 | — |
| La saturation..... | 10 à 20 | — |
| L'intoxication..... | plus de 20 | — |

La dose moyennne habituelle d'extrait thébaïque est de 0 gr. 05.

On déduira les doses des autres préparations officinales d'après leurs équivalences approximatives.

Chez les enfants :

Opium brut en poudre, seulement au-dessus de 10 ans, 0 gr. 01 à 0 gr. 05;

Extrait aqueux, seulement au-dessus de 10 ans, 0 gr. 005 à 0 gr. 02;

Sirop diacode, à partir de 1 an jusqu'à 10 ans, 4 à 30 grammes;

Laudanum de Sydenham (n. C.), à partir de 6 mois, I goutte diluée dans une potion (augmenter d'une goutte par année).

J. Simon.

Élixir parégorique (n. C.), à partir de 1 an, V à XX gouttes.

Comby.

Poudre de Dower, à partir de 3 ans. 0 gr. 10 à 0 gr. 50.

Marfan.

Morphine, de 3 à 5 ans, 0 gr. 001 à 0 gr. 005; de 5 à 10 ans, 0 gr. 005 à 0 gr. 01.

Marfan.

Autres dérivés de l'opium :

| *Adulte.* | *Enfant.* |
|---|---|
| Codéine, 0 gr. 01 à 0 gr. 10; | De 2 à 5 ans, 5 à 10 grammes de sirop. De 5 à 10 ans, 10 à 20 grammes. MARFAN. |
| Narcéine, 0 gr. 02 à 0 gr. 10; | De 3 à 5 ans, 0 gr. 01 à 0 gr. 02. De 5 à 10 ans, 0 gr. 01 à 0 gr. 05; |
| Héroïne, 0 gr. 005 à 0 gr. 01; Dionine, 0 gr. 015 à 0 gr. 05. | De 2 à 10 ans, 0 gr. 001 à 0 gr. 01. |

CHAPITRE II

# Le pantopon

## § 1. Étude physiologique

### I. — Action sur le système nerveux.

Les données qui suivent sont tirées de travaux publiés sous la direction du professeur Bürgi à l'Institut pharmacologique de l'Université de Berne (1).

Cet auteur considère comme narcose l'état dans lequel la bête abandonne par elle-même sa position normale pour rester soit sur le ventre, soit sur le côté avec les extrémités étendues, et dans lequel elle peut être portée dans n'importe quelle position sans éprouver de douleur. On peut considérer chez le lapin, en injection sous-cutanée, une dose de 0 gr. 0025 de chlorhydrate de morphine comme la dose minima de narcotisation. La détermination de la dose minima de narcotisation pour le pantopon a immédiatement révélé de grosses difficultés, dues pour une partie aux différences individuelles des animaux, mais en majeure partie sans doute à l'action spéciale du pantopon.

Il est en général impossible avec le pantopon de déterminer

(1) Mme Wertheimer Raffalowich, *Thèse de Berne* (1910). — Walther Bergien, *Thèse de Berne* (1910).

un état qui puisse avec certitude être considéré comme narcose. Il faut cependant noter que la morphine à elle seule ne détermine pas des narcoses typiques comme le font les narcotiques de la série grasse, et que l'on a observé, même chez les lapins, des différences individuelles notables dans la sensibilité envers ce médicament.

Toutes les expérimentations ont été faites sur des lapins et la quantité du médicament a été calculée par rapport au nombre de kilogrammes du poids du corps. La substance a été généralement donnée en injection sous-cutanée, rarement en injection intra-veineuse. En ingestion *per os*, l'obtention d'une narcose exige chez le lapin des quantités énormes, soit de morphine, soit de pantopon.

Les auteurs ont comparé les doses de teinture d'opium et de morphine nécessaires pour déterminer la mort. La teinture d'opium employée était celle préparée d'après la pharmacopée suisse et contenant 10 0/0 de morphine exempte d'eau. Les essais manquent de précision en raison de la teneur en alcool de la teinture d'opium, mais la solution de pantopon employée en contenait également; cependant cette proportion n'était que de 5 0/0 et peut être négligée.

Un premier groupe d'essais indique que pour la teinture d'opium, la dose mortelle chez le lapin se trouve entre 10 et 15 cc. environ 12 cc.

Pour la morphine une dose de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 par kilogramme est certainement mortelle pour les lapins adultes.

Il est difficile d'établir la dose minima pour une narcose par le pantopon, étant donné qu'il est impossible d'obtenir une vraie narcose.

D'un autre groupe d'essais, il résulte que 0 gr. 02 déterminent chez le lapin déjà certains phénomènes de sommeil, se manifestant en lassitude des mouvements et en insensibilité vis-à-vis des excitations extérieures, même de la douleur.

Les effets augmentent avec la dose, mais n'atteignent

jamais une vraie narcose, de sorte qu'il est presque toujours facile de réveiller les animaux.

Une quantité équivalente de morphine semble déterminer des symptômes narcotiques beaucoup plus prononcés. Avec la teinture d'opium, la dose capable de produire un commencement de narcose est un peu plus élevée que la dose de pantopon nécessaire à produire cet état; il semble donc que les alcaloïdes de l'opium donnés sous forme pure aient une action un peu plus forte que lorsqu'ils sont donnés à l'état impur sous forme de teinture d'opium.

A haute dose, les phénomènes déterminés par le pantopon et la teinture d'opium n'ont pas été identiques; en particulier, l'excitabilité paraissait moins atteinte par la teinture d'opium que par le pantopon, probablement en raison de la teneur en alcool de la teinture.

C'est ici le moment de rappeler les essais de V. Zeelen à l'Institut pharmacologique de Berne sur le renforcement réciproque de l'action des alcaloïdes de l'opium (1); d'après ses expériences qui concernent la morphine, la codéine, la papavérine, la narcotine, la narcéine, l'héroïne et la dionine, il est établi que l'ingestion simultanée de plusieurs alcaloïdes de l'opium ne produit pas un renforcement bien supérieur à leur valeur additionnelle; il y aurait même amoindrissement de l'effet total; mais dans le plus grand nombre des cas, il y a addition pure et simple des effets. Et ceci s'explique bien par la théorie de Bürgi (2) qui admet qu'un renforcement de l'action de deux médicaments a toujours lieu lorsque ces médicaments réagissent sur des cellules différentes du système nerveux :

« La cellule possède pour chaque substance douée d'une action pharmacologique un récepteur spécifique, qui, après sa saturation par la solution introduite, n'est généralement plus

(1) V. Zeelen, *Sur l'action des alcaloïdes combinés de l'opium. (Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Therapie.)*

(2) Burgi, *Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte* (1909).

capable de prendre une plus grande quantité de la même substance. Il a besoin d'un certain rétablissement pendant lequel la cellule est désintoxiquée. C'est seulement après un certain laps de temps qu'une même substance introduite de nouveau trouve à s'attaquer au même récepteur. Comme la cellule possède de nombreux complexes récepteurs qui sont destinés aux substances les plus diverses, le groupe des récepteurs peut être complètement épuisé pour un constituant, alors que tous les récepteurs sont encore capables de prendre une deuxième substance différente (1). »

D'après cette théorie la narcose idéale serait la narcose mixte et dans cet ordre d'idées, l'empirisme avait devancé la théorie en créant la narcose par l'association de la morphine et de la scopolamine avec le chloroforme et l'éther (2).

Or, comme nous l'avons vu plus haut, von Schroeder a montré que les alcaloïdes de l'opium n'ont en général aucune différence essentielle au point de vue de leur action pharmacologique. Il y a toujours une première période narcotique traduisant la paralysie du cerveau, puis une période tétanique due à l'augmentation anormale de l'excitabilité de la moelle épinière.

Il y a seulement entre eux des différences quantitatives, ce qui explique la division adoptée par von Schroeder qui distingue un groupe de la codéine, comprenant les alcaloïdes dont l'action prédominante est convulsivante, et un groupe de la morphine dont l'action narcotique est prédominante.

On peut donc admettre que les alcaloïdes de l'opium, au point de vue général, ont deux points d'attaque : l'un dans le cerveau (action narcotique), l'autre dans la moelle épinière (excitabilité). Leurs affinités pour ces deux points d'attaque sont de force différente; l'une ou l'autre prédomine. Mais ces affinités sont basées sur les mêmes groupes chimiques qui sont

(1) Burgi, *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1910), nos 1 et 2.
(2) Hartog, *Münchener medizinische Wochenschrift* (1903).

en rapport avec les mêmes cellules; elles peuvent être soit augmentées, soit amoindries par des groupements voisins.

Tous les alcaloïdes accessoires de l'opium ont, plus encore que la morphine, la propriété de produire une augmentation marquée du pouvoir réflexe, et un effet narcotique moindre; on ne peut pas dès lors s'étonner que la somme des alcaloïdes de l'opium, comme elle est donnée dans le pantopon, ait pour effets une exagération de l'excitabilité réflexe plus marquée, et une action narcotique plus faible.

De ce qui précède on a tiré comme première conclusion importante que le pantopon ne produit pas de narcose très profonde.

Brüstlein, d'après les résultats obtenus dans le service du professeur Arnd à l'Inselspital de Berne écrit ceci : « Pendant la narcose, le patient dort d'un sommeil tranquille. Plusieurs fois, nous avons pu observer que le sommeil obtenu n'était pas si profond que celui de la narcose par la morphine, ce que nous ne considérons pas comme un désavantage, mais comme un avantage énorme. A tout moment, le malade peut être réveillé si on lui adresse la parole, pour reprendre tout de suite après son état somnolent. »

Il est certain, en effet, que le renforcement de l'action d'une drogue, n'est, en lui-même, ni un avantage, ni un inconvénient; il est seulement nécessaire de bien connaître la valeur de ce renforcement, afin de pouvoir bien manier le remède; on doit, en un mot, calculer les doses de façon à donner plus de la substance à action plus faible et moins de la substance à action plus forte. Il n'est pas inutile de répéter cette vérité qui semble évidente, car on croit trop souvent qu'on a gagné quelque chose par le renforcement de l'action d'un remède; il faut y apporter une plus grande attention encore, lorsqu'on a obtenu non seulement une variation quantitative, mais encore une variation qualitative dans les effets.

Et si nous appliquons ces données générales au cas particulier

du pantopon, nous voyons qu'il se montre plus faiblement narcotique que la morphine; mais qu'il faut en employer des doses plus fortes pour obtenir le même effet. Dès lors, toute la question se ramène à savoir si, en employant ces doses, on ne voit pas augmenter les effets nuisibles secondaires.

## II. — Action sur le tube digestif.

### a) *Action sur la sécrétion du suc gastrique.*

Cette action a été étudiée par le Dr Rodari, privat-docent à Zurich (1). Cet auteur a opéré sur des chiens traités suivant le procédé de Pawlow. Nous résumerons quelques-unes des expériences les plus saillantes.

*Expérience I.* — L'animal sain et vigoureux soumis au jeûne, réagit dans une première expérience préliminaire à l'ingestion de 200 centimètres cubes d'eau dans le grand estomac par une certaine sécrétion de suc gastrique; on compare à cette sécrétion celle produite par l'ingestion de 200 centimètres cubes d'eau suivie d'une injection sous-cutanée de 1 gramme d'une solution de pantopon à 2 0/0, c'est-à-dire 2 centigrammes. La sécrétion de la période du pantopon ne commence qu'après l'achèvement complet de la période de sécrétion de l'eau.

Le pantopon augmente la sécrétion du suc gastrique, et cette augmentation se poursuit d'après des phases inégales entre elles. On peut très bien s'en rendre compte en jetant un coup d'œil sur les graphiques établis par le Dr Souty (2) d'après ces expériences.

La concentration du suc gastrique ne présente pas de modification essentielle.

(1) Rodari, *Therapeutische Monatshefte* (octobre 1909).
(2) Dr Souty, *Thèse de Lyon* (1910), p. 36 et suiv.

Les expériences II et III donnent des résultats identiques.

Deux fois il est survenu, au bout de 10 minutes, une agitation légère, des nausées, des vomissements de quelques minutes de durée; après quoi, il s'est produit une somnolence progressive qui était plus intense que celle qui succéda à des expériences de contrôle faites plus tard et qui persista pendant toute la période de l'expérience.

La troisième fois, l'animal ne réagit pas par des nausées et des vomissements (accoutumance), mais par une somnolence persistante et marquée aussi rapide que les deux premières fois.

L'action hypercrinique du pantopon est identique à celle de l'opium constatée par Bickel sur les animaux (1).

Quelle est la nature du mécanisme de cette action du pantopon sur la sécrétion gastrique?

Les expériences sur un chien opéré d'après Pawlow ne permettent pas de choisir entre les trois mécanismes possibles : 1° excitation des filets excito-sécrétoires du nerf vague; 2° paralysie des antagonistes (plexus du grand sympathique); 3° ou encore, action sur le petit sympathique intragastrique qui, d'après la théorie hématogène ou parenchymateuse intragastrique de la sécrétion du suc gastrique de Bickel, reçoit ses excitations directement du sang (2).

On opère alors sur un chien préparé d'après Heidenhain, où le petit estomac est séparé du grand de façon que les nerfs vagues soient exclus.

*Expérience IV.* — Le chien ainsi préparé présente une sécrétion continue du suc gastrique. On opère alors sans ingestion d'eau préalable. On observe encore dans ce cas une augmentation de sécrétion, ainsi que dans les expériences V et VI.

L'action du pantopon ne se passe donc pas dans le système du vague.

(1) Bickel, *Académie des Sciences de Prusse* (1907).
(2) Bickel, *Mémoire du Congrès de médecine interne*, Wiesbaden (1909).

Si maintenant on prend un chien opéré d'après Heidenhain, mais avec la modification de Bickel qui consiste à diviser les fibres sympathiques allant du mésentère au petit estomac, on obtient des résultats analogues à ceux des autres expériences.

Le Dr Rodari conclut que l'action du pantopon se passe dans le système du petit sympathique. « Il s'agit donc, dit-il, selon toute apparence, d'une action sécrétoire intragastrique, parenchymateuse, hématogène. Les influences neurogènes extragastriques du côté du vague ou du grand sympathique ne sont pas exclues, mais elles ne jouent certainement aucun rôle important. »

b) *Action sur la motilité de l'estomac.*

Le principe des expériences consiste à donner à l'animal, l'estomac vide et ne sécrétant pas, une solution aqueuse colorée et de déterminer le temps qui s'écoule jusqu'à ce que la première goutte de la solution sorte de la canule placée sur une fistule duodénale; on détermine la durée de l'écoulement. Celui-ci dépend du péristaltisme de l'estomac et de l'ouverture du pylore.

Dans trois expériences préliminaires, on donne 200 centimètres cubes de la solution par la bouche; l'écoulement par la canule duodénale se fait 3 à 10 minutes après l'ingestion et se prolonge pendant 2 heures.

Après ce temps, on donne la même quantité de solution, puis, 5 minutes après, on fait une injection de pantopon : la sécrétion par la canule n'apparaît que 35 minutes après environ; puis il se fait une très forte sécrétion qui se prolonge deux et trois fois plus que dans les expériences préliminaires.

On constate donc une action empêchante du pantopon sur la motilité de l'estomac.

c) *Action sur la motilité de l'intestin.*

*Expérience* XV. — Sur un lapin on met à nu l'estomac et l'intestin. On fait une injection intraveineuse avec les hormones retirées d'après le procédé de Zülzer de la muqueuse pylorique d'un autre lapin; on observe de légers mouvements péristaltiques deux minutes après. Quelques minutes plus tard, injection de pantopon; au bout de 3/4 de minute à 1 minute, il se produit une forte excitation du péristaltisme qui dure 1 minute 1/2 à 2 minutes, puis diminue rapidement et passe à une position intermédiaire entre la contracture et la paralysie avec un tonus bien conservé.

Dans d'autres expériences, on observe l'action du pantopon sur un fragment d'intestin grêle séparé de toutes ses connexions nerveuses.

Il se produit de l'ischémie et de la contracture du fragment d'intestin séparé ainsi que des autres parties du tube digestif, en particulier du pylore et de l'estomac. Il semble qu'il s'agisse également ici d'une action hématogène se passant dans le plexus nerveux automatique de l'intestin. Le pantopon agit donc encore en diminuant les mouvements péristaltiques de l'intestin.

## III. — Action sur le pouls et la respiration.

Nous rapportons tout d'abord les résultats obtenus à l'Institut pharmacologique de l'Université de Berne dans le laboratoire du professeur Burgi, à la suite d'expériences faites sur des lapins ou des chiens (1). Les doses indiquées sont rapportées au kilogramme du poids du corps.

Chez des lapins, 0 gr. 02, 0 gr. 04, 0 gr. 06, 0 gr. 08 de pan-

(1) Bergien, *De l'influence du pantopon sur la respiration et la circulation. (Thèse de Berne,* 1910.)

topon n'influencent pas la fréquence du pouls; 0 gr. 10 la fait descendre passagèrement de 150 à 120 pulsations à la minute. L'injection de 0 gr. 21 de pantopon par kilo (dose mortelle) fait baisser passagèrement la fréquence du pouls de 156 à 132 pulsations; elle remonte ensuite à 180; 15 minutes avant la mort elle est de 168; le pouls est incomptable 5 minutes seulement avant la mort.

Avec la teinture d'opium, on obtient déjà en injectant 4 centimètres cubes une diminution passagère de la fréquence du pouls; pareil résultat est obtenu avec 0 gr. 02 de morphine. Ces drogues agissent donc dans ce cas plus défavorablement que le pantopon.

Avec 0 gr. 02 de pantopon, le nombre des respirations descend passagèrement de 49 à 36 et remonte ensuite à 56 par minute. Avec 0 gr. 04 de pantopon, il descend en 1 heure de 52 à 38 pour remonter en 20 minutes à 50. Avec 0 gr. 06 de pantopon, il descend en 1 heure de 60 à 16, reste aux environs de ce chiffre pendant 3 à 4 heures, et 5 heures 1/2 après l'injection, il est encore de 32 seulement. Avec 0 gr. 10 de pantopon, la diminution fut la même; avec des doses de 0 gr. 16 à 0 gr. 21, la fréquence respiratoire diminue beaucoup moins, et au bout d'une heure, elle est très augmentée et plus superficielle.

La teinture d'opium produit des effets semblables :
Avec 2 cent. cubes, la fréquence respiratoire descend de 58 à 32;
Avec 4 cent. cubes, la fréquence respiratoire descend de 58 à 10;
Avec 2 cent. cubes, la fréquence respiratoire descend de 62 à 20.

Et pour les doses mortelles, on observe une augmentation considérable des mouvements respiratoires toujours suivie d'une diminution qui précède la mort.

La teinture d'opium se comporte donc d'une façon sensiblement analogue au pantopon.

Avec 0 gr. 02 de morphine, la respiration tombe après 1 heure et 20 minutes de 52 à 24;

Avec 0 gr. 04, elle tombe de 58 à 20.

Dans le premier cas, elle est restée ralentie pendant une heure; dans le deuxième cas, encore plus longtemps. La morphine administrée en quantité équivalente quant à la teneur en alcaloïdes, fait donc baisser la fréquence respiratoire d'une façon plus sensible et pendant un temps plus long que le pantopon.

Deux expériences comparatives ont été faites sur deux chiens de même race et sensiblement de même poids. L'un d'eux, pesant 16 kilos, reçoit une injection de 0 gr. 08 de morphine; un état de sommeil très profond et une diminution de l'excitabilité réflexe surviennent.

Chez l'autre, pesant 18 kilos, on administre 0 gr. 08 de pantopon; on note un assoupissement avec excitabilité réflexe exagérée.

Avec la morphine, le nombre des respirations descend en 1 heure de 34 à 12, et 25 minutes après, il n'est plus que de 10 par minute; 10 minutes après, il augmente, et au bout de 2 heures, atteint 24.

Avec le pantopon, la fréquence respiratoire descend en 30 minutes de 34 à 18; 15 minutes après, elle est de 23 et se relève lentement jusqu'à 28 au bout de 2 heures.

Le pouls ne fut influencé ni par la morphine, ni par le pantopon.

Le pantopon produit donc chez le lapin et chez le chien les mêmes effets; cependant le chien se montre plus sensible aux préparations opiacées que le lapin.

*Action sur la pression sanguine.* — Les expériences sont faites sur le lapin; on obtient la narcose au moyen de l'uréthane à la dose de 1 gramme par kilo. La pression artérielle est prise sur la carotide; l'injection de la substance se fait dans la veine auriculaire. On a fait six essais, trois avec la morphine, trois avec le pantopon. La pression artérielle ne

fut presque pas abaissée; l'abaissement maximum fut obtenu avec la morphine.

*Expériences spéciales sur la respiration.* — Faites exclusivement sur le lapin. Les animaux sont trachéotomisés. On sépare l'air d'inspiration et l'air d'expiration. L'air d'expiration est conduit dans un petit spiromètre pour être mesuré. On détermine l'air expiré pendant 5 minutes, la fréquence respiratoire et l'amplitude des mouvements respiratoires.

Dans ces expériences, l'influence de la morphine fut plus marquée que celle du pantopon; les doses employées étaient en général petites, correspondant aux doses thérapeutiques.

La quantité d'air expiré fut trouvée moins grande dans les essais avec la morphine que dans ceux avec le pantopon. La diminution de la fréquence respiratoire fut contre-balancée jusqu'à un certain point par une ampleur plus marquée des mouvements respiratoires.

Dans les essais avec la morphine, on constata une certaine irrégularité de la respiration.

## IV. — Observations physiologiques sur l'homme

Le Dr Bardet rapporte quelques essais ayant pour but d'étudier comparativement chez l'homme l'action de la morphine, de l'opium, de divers opiacés et du pantopon (1).

Dans un premier groupe de faits, il prend un sujet qui supporte mal la morphine en raison du mauvais état de sa fonction uréopoiétique.

Avec 5 milligrammes de morphine, le sujet s'endort tard, dort mal; le réveil est désagréable, les urines rares.

Avec 5 centigrammes d'opium, le sommeil est plus tranquille;

(1) Bardet et Gy, *loc. cit.*

au réveil une certaine torpeur se dissipe rapidement; urines encore rares, anorexie moins marquée.

Avec 25 milligrammes d'extrait thébaïque, action plus brutale qu'avec l'opium et analogue à celle de la morphine.

Avec le laudanum de Sydenham (ancien Codex), action analogue à celle de l'opium; avec le laudanum (nouveau Codex), action analogue à celle de l'extrait de thébaïque; l'auteur regrette en passant la suppression de l'ancien laudanum.

Pendant quinze jours, le pantopon est administré au même sujet à la dose de 1 centigramme tous les soirs. L'action se montre semblable à celle de l'opium brut; après une période d'excitation cérébrale avec constriction céphalique, le sujet s'endort régulièrement; le sommeil est calme et parfait; au réveil, légère pesanteur qui se dissipe bientôt. Au début, les urines étaient plus rares, mais après accoutumance la normale est sensiblement rétablie. Le fonctionnement du tube digestif n'a jamais été incommodé.

Chez le même sujet, l'auteur fait l'essai d'un pantopon privé de la presque totalité de sa morphine, c'est-à-dire d'un mélange des autres alcaloïdes de l'opium; avec 1 centigramme de ce mélange, le sujet réagit par une légère excitation cérébrale qui dure trois quarts d'heure environ et commence 10 à 15 minutes après l'ingestion. Puis il s'endort paisiblement d'un sommeil léger; le réveil est rapide, sans lourdeur de tête.

Dans un deuxième groupe de faits, l'auteur expérimente sur un sujet sain, vigoureux, dont le foie fonctionne normalement; avec 20 centigrammes d'opium et 2 centigrammes de morphine, les effets secondaires sont sensiblement les mêmes que dans le cas précédent; avec 5 centigrammes de pantopon, le sujet supporte mieux la dose que 2 centigrammes de morphine; l'oliguric est moins marquée. Le réveil est très lourd, mais les fonctions de l'estomac sont moins touchées; le sommeil a été plus calme qu'avec la morphine.

Avec 5 centigrammes de pantopon privé de morphine, la

période d'agitation cérébrale est très marquée et dure une heure environ, après quoi le sujet s'endort; il se réveille deux heures après, reste agité encore une demi-heure, puis se rendort jusqu'au matin; au réveil, légère obnubilation qui se dissipe rapidement.

Au repas de midi l'appétit est normal; la fonction rénale est restée normale.

L'auteur s'appuie sur un dernier fait, entre autres, pour contester l'opinion du Dr Rodari qui a montré que le pantopon pouvait exciter la sécrétion gastrique. Il a observé qu'une forte crise d'hypersthénie gastrique était calmée chez un dyspeptique invétéré par l'absorption d'une poudre de saturation additionnée de X gouttes d'une solution de pantopon à 2 0/0.

Cependant, à l'appui des conclusions du Dr Rodari, nous pouvons apporter deux faits personnels qui n'ont pas de signification, pris isolément. Il s'agit d'un sujet, habituellement bien portant, qui présente de temps à autre, sous l'influence d'un écart de régime, des phénomènes dyspeptiques qui rentrent plutôt dans le cadre de l'hyposthénie : vers 4 ou 5 heures de l'après-midi, le sujet ressentait non une douleur, mais une pesanteur gastrique avec état subnauséeux; pas de pyrosis, mais quelques éructations fétides à odeur butyrique.

On administre à ce moment deux comprimés de 0 gr. 01 de pantopon en solution aqueuse; vingt minutes après environ, le malaise se dissipe, une sensation de « légèreté » stomacale lui succède, puis bientôt le vide; vers sept heures une véritable sensation de faim se fait sentir; le sujet prend son repas avec grand appétit et la digestion se fait normalement.

A quelques jours d'intervalle, on administre dans les mêmes conditions 2 centigrammes de pantopon; l'effet obtenu est identique.

A noter dans les deux cas que le sujet a pu continuer à vaquer à ses occupations comme à l'état normal; il a même pu rester assis et lire sans éprouver la moindre tendance au sommeil, ni la moindre céphalée.

## V. — EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE

Dans les expériences que nous rapportons ci-après, nous n'avons pas eu la prétention de faire une étude, même incomplète, de l'action physiologique du pantopon.

Nous avons simplement voulu faire quelques vérifications de résultats déjà obtenus. Nous avons institué trois séries d'expériences :

La première, faite sur des grenouilles, a eu pour but de comparer la toxicité du pantopon et celle de la morphine chez ces animaux;

La seconde, faite sur des grenouilles également, s'est proposé de montrer l'action grossière du pantopon sur le rythme et la contraction cardiaques;

La troisième et dernière, faite sur un chien, a voulu montrer l'action du pantopon sur la pression sanguine.

Nous le répétons, nous n'avons pas demandé à ces expériences autre chose que de simples indications; nous ne voulons pas en tirer de conclusions véritables; les résultats sont seulement à rapprocher de ce que l'on sait sur l'action physiologique des opiacés en général et du pantopon en particulier.

### Première série.

Voici quelques-unes des expériences les plus démonstratives :

Expérience I. — *Grenouille A.* — 2 h. 55, injection dans le sac lymphatique dorsal de 0 gr. 02 de pantopon; 3 h. 5, parésie; 3 h. 15, convulsions cloniques; 3 h. 20, convulsions toniques; réactions convulsives aux excitations.

*Grenouille B.* (Sensiblement de même poids que la grenouille A.) — 3 h. 5, injection de 0 gr. 01 de chlorhydrate de morphine, dose correspondant à 0 gr. 02 de pantopon; 3 h. 10, accélération respiratoire. Légère paresse des mouvements; l'animal ne semble pas autrement incommodé par l'injection.

Expérience II. — *Grenouille A.* — 4 h. 15, injection de 0 gr. 03

de pantopon; 4 h. 30, parésie des membres postérieurs et droit antérieur: 4 h. 35, convulsions, hyperexcitabilité réflexe.

*Grenouille B.* (Sensiblement de même poids que la grenouille A.) — 4 h. 15, injection de 0 gr. 015 de morphine; 4 h. 40, légère paresse des mouvements. L'injection de nouvelles doses de morphine aboutit à 5 h. 20 à la paralysie complète sans qu'il y ait eu de période d'agitation.

Un tracé myographique de chacune des deux grenouilles pris à la fin de l'expérience et une détermination rigoureuse des seuils d'excitation montrent que l'excitabilité de l'appareil neuromusculaire n'est pas plus modifié par le pantopon que par la morphine.

Expérience III. — (Les deux grenouilles sont sensiblement de même poids.)

| *Grenouille A.* | *Grenouille B.* |
|---|---|
| 4 h. 10. Injection de 0 gr. 02 de morphine. | Injection de 0 gr. 04 de pantopon. |
| 4 h. 20. Injection de 0 gr. 02 de morphine. | Injection de 0 gr. 04 de pantopon. |
| 4 h. 30. Paresse des mouvements; injection de 0 gr. 02 de morphine. | Parésie ; réflectivité exagérée; quelques convulsions spontanées. |
| 4 h. 45. Paralysie presque complète. | Peu de convulsions spontanées, mais secousses tétaniques sous l'influence des excitations. |
| 4 h. 55. Paralysie complète, sauf le membre antérieur gauche; cœur ralenti (25 pulsations à la minute); arythmie. | Réflectivité abolie; cœur très ralenti (18 pulsations à la minute), régulier. |

Nous pouvons remarquer tout d'abord la variabilité des doses nécessaires pour produire les mêmes effets chez des grenouilles différentes; mais, d'une façon générale, on observe les faits suivants :

1° La morphine se montre un peu moins toxique que le pantopon chez la grenouille, à doses équivalentes;

2° Dans les conditions où nous nous sommes placé, l'action toxique de la morphine s'est toujours traduite d'emblée par de la paralysie sans le stade de convulsions, d'ailleurs inconstant, décrit par les auteurs, alors qu'avec le pantopon nous avons toujours observé une réflectivité exagérée et des convulsions spontanées toniques ou cloniques précédant la paralysie terminale.

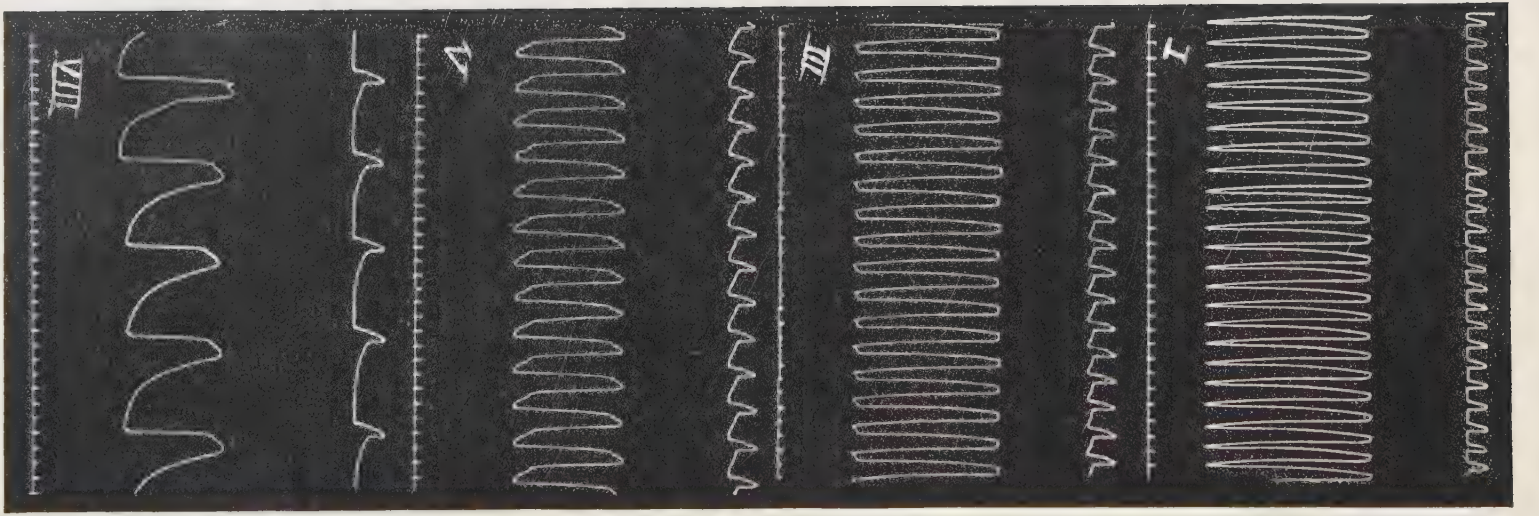


Fig. 1. — Tracé auriculo-ventriculaire du cœur de grenouille (Exp. I, 2e série).
Le tracé supérieur est le tracé de l'oreillette; le tracé inférieur est le tracé du ventricule. — I, III, V, VIII, 1re, 3e, 5e et 8e lignes des tracés.
Les divisions inscrites au bas des tracés représentent les temps en secondes.

Deuxième série.

On opère sur des grenouilles préparées d'après le procédé de la double suspension auriculo-ventriculaire d'Engelmann; on obtient sur le cylindre enregistreur les tracés superposés des pulsations de l'oreillette et de celles du ventricule.

Expérience I. — On fait sur le cœur mis à nu de la grenouille des instillations de quelques gouttes de solution glycérinée de pantopon à 2 0/0. L'examen des tracés donne les résultats suivants :

1re ligne : 45 pulsations à la minute;
2e — 40 — —
3e — 34 — —
4e — 31 — —
5e — 25 — —
6e — 23 — —
7e — 18 — —
8e — 9 — —
Durée de l'expérience : 40 minutes.

On voit que le ralentissement des battements du cœur est progressif, mais on observe toujours une grande régularité des pulsations, même lorsqu'elles sont très ralenties (*fig.* 1); la succession du rythme auriculo-ventriculaire est toujours normale. L'amplitude des pulsations diminue un peu du commencement à la fin de l'expérience.

Expérience II. — On opère de même avec une solution glycérinée de pantopon à 2 0/0 (*fig.* 2) :
1re ligne : 52 pulsations à la minute;
2e — 44 — —
3e — 28 — —
4e — 26 — —
On pratique à ce moment un lavage avec le liquide de Ringer; on obtient alors à la 5e ligne : 28 pulsations à la minute. Les pulsations restent régulières; l'amplitude reste sensiblement égale. Durée de l'expérience, 25 minutes.

Expérience III. — On instille sur le cœur mis à nu d'une grenouille quelques gouttes d'une solution de chlorhydrate de morphine à 1 0/0; on obtient les résultats suivants :

Au début de la 1re ligne : 64 pulsations à la minute;
A la fin de la 1re — 58 — —
— 2e — 50 — —
— 3e — 44 — —
— 4e — 28 — —
— 5e — 24 — —
— 6e — 26 — —
Durée de l'expérience : 35 minutes.

A partir de la 3e ligne, l'amplitude des pulsations diminue progressivement jusqu'à la fin, le rythme restant régulier.

Expérience IV. — On instille X gouttes d'une solution de chlorhydrate de morphine à 1 0/0 sur le cœur mis à nu d'une grenouille :

1re ligne du tracé : 45 pulsations à la minute;
2e — 46 — —
3e — 46 — —

On ajoute alors quelques gouttes d'une solution de glycérine à 15 0/0,

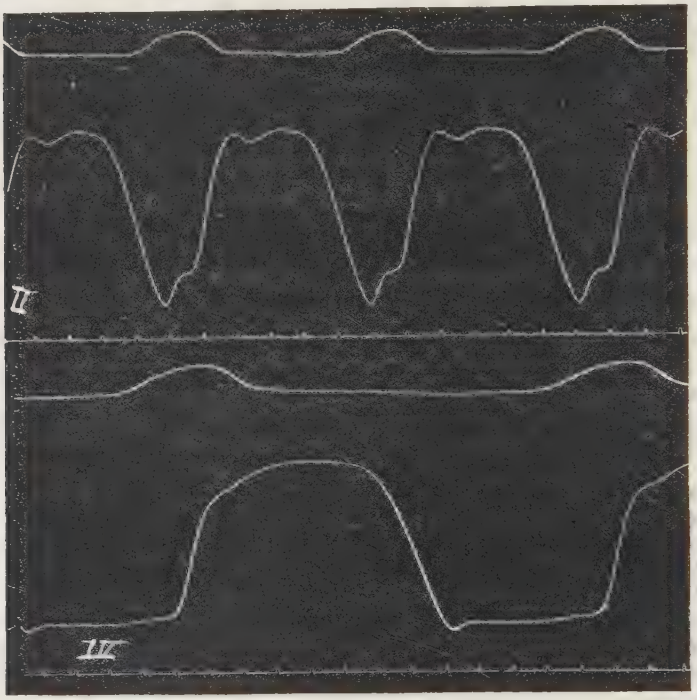


Fig. 2. — Tracé auriculo-ventriculaire du cœur de grenouille (Expér. II, 2e série), II, IV, 2e et 4e lignes des tracés. — Les temps sont inscrits en cinquièmes de seconde.

teneur identique à la teneur en glycérine de la solution de pantopon employée. On observe aussitôt un ralentissement des pulsations avec diminution notable de l'amplitude : 4e ligne : 40 pulsations à la minute.

Durée de l'expérience : 25 minutes.

On peut donc penser que dans les expériences qui précèdent, la glycérine a pu avoir une influence sur le cœur, indépendamment de celle du pantopon. C'est pourquoi nous avons fait les essais suivants avec une solution aqueuse de pantopon à 2 0/0.

Expérience V. — Début de la 1re ligne : 44 pulsations par minute;
Fin de la 1re ligne : 40 pulsations par minute;
Début de la 2e ligne : instillation de X gouttes de la solution de pantopon;
Fin de la 2e ligne : 34 pulsations par minute;
Début de la 3e ligne : 32 pulsations par minute;
Milieu de la 3e ligne : instillation de X gouttes de solution;
Fin de la 3e ligne : 34 pulsations par minute;
Début de la 4e ligne : 32 pulsations par minute;
Début de la 5e ligne : lavage au liquide de Ringer;
Milieu de la 5e ligne : 34 pulsations par minute, instillation de X gouttes de solution;
Milieu de la 6e ligne : 38 pulsations par minute;
Fin de la 6e ligne : instillation de X gouttes de solution;
Début de la 7e ligne : 30 pulsations par minute.
Durée de l'expérience : 45 minutes.

A partir de ce moment, sous l'influence des doses énormes de pantopon employées, le cœur se ralentit et devient irrégulier; l'amplitude reste cependant sensiblement la même qu'au début de l'expérience.

Jusqu'à la 7e ligne, la fréquence des pulsations était restée sensiblement constante; le rythme était constamment régulier, l'amplitude des pulsations égale.

### Troisième série.

Expérience. — On prend un chien adulte de 7 kilogrammes; pour la mise à nu de l'artère fémorale, on donne quelques bouffées de chloroforme. La fémorale est mise en relation avec un manomètre de François Frank.

A 3 h. 10, on fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 04 de pantopon, c'est-à-dire une dose pouvant être considérée chez le chien, d'après les auteurs, comme thérapeutique.

Aussitôt après l'injection, la pression qui, au début de l'expérience, était en moyenne de 10 à 12 centimètres, baisse jusqu'à 4 cm. 7, puis remonte progressivement; elle oscille entre 7 et 8 centimètres à la fin de la première ligne du tracé, c'est-à-dire qu'elle est en moyenne de 7 cm. 5 (*fig.* 3).

Au milieu de la 2e ligne, la pression oscille entre 5 et 9, c'est-à-dire en moyenne 7 centimètres;

3e ligne : la pression oscille entre 3 et 11 centimètres, c'est-à-dire en moyenne 7 centimètres;

4e ligne : la pression oscille entre 5 et 13 centimètres, c'est-à-dire en moyenne 9 centimètres;

5e ligne : la pression oscille entre 6 et 13 centimètres, c'est-à-dire en moyenne 9 centimètres;

6e ligne : la pression oscille entre 7 et 11 centimètres, c'est-à-dire en moyenne 9 centimètres;

7e ligne : la pression oscille entre 4 et 14 centimètres, c'est-à-dire en moyenne 9 centimètres;

8e ligne : la pression oscille entre 5 et 15 centimètres, c'est-à-dire en moyenne 10 centimètres.

Durée de l'expérience : 1 heure.

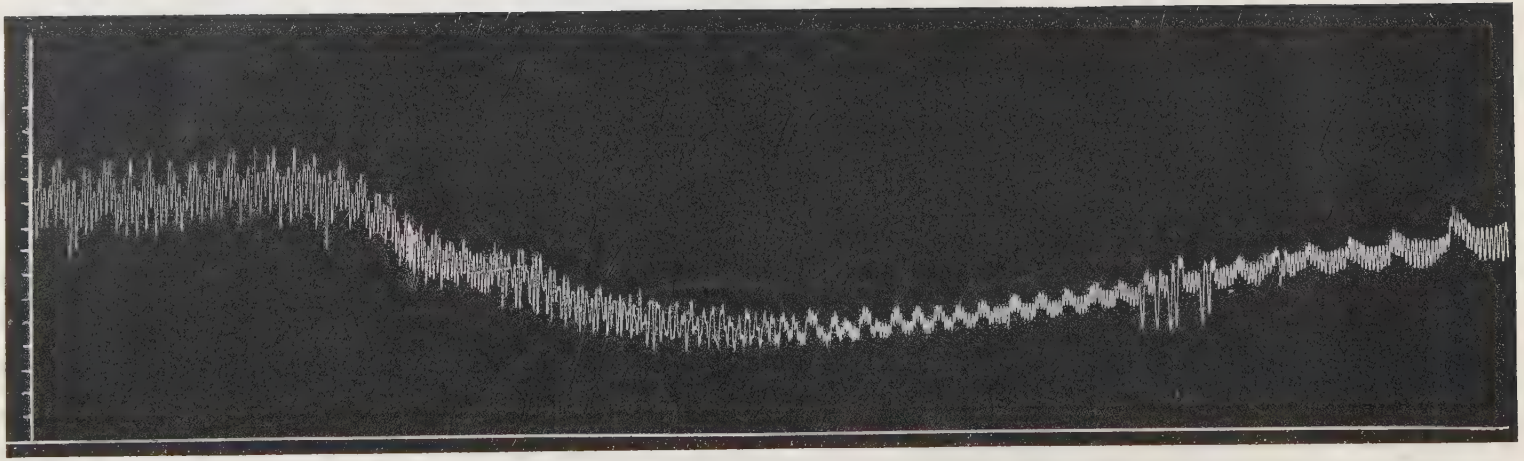

Fig. 3. — Tracé de la pression artérielle chez le chien (Exp. I, 3e série). — X, moment de l'injection.
La ligne horizontale représente la ligne du zéro.
Les divisions portées sur la ligne verticale représentent les pressions en centimètres de Hg.

Pendant tout le cours de l'expérience, l'anesthésie est complète; en particulier, l'animal subit sans réagir la mise à nu du pneumogastrique. L'excitabilité de ce nerf n'est modifiée à aucun moment (fig 4).

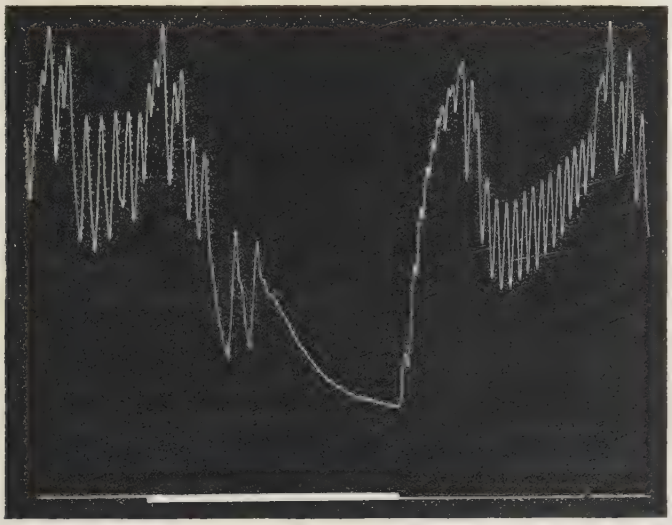

Fig. 4. — Excitation du pneumogastrique.
La partie large du trait blanc inférieur représente la durée de l'excitation.

En résumé, notre expérimentation personnelle semble faire ressortir les indications suivantes :

1° Chez les grenouilles, la toxicité est un peu supérieure à celle de la morphine; on a constamment chez ces animaux une action convulsivante avec les doses toxiques;

2° Chez les grenouilles également, l'action sur le cœur paraît négligeable, de même qu'avec la morphine, sauf à des doses excessives;

3° Chez le chien, la pression sanguine baisse momentanément au moment de l'injection; puis se relève jusqu'à la normale avec des oscillations à grande amplitude.

Les battements du cœur et la respiration sont ralentis, mais le rythme reste parfaitement régulier. Avec la morphine, au contraire, on a signalé une accélération de la respiration;

4° L'excitabilité du pneumogastrique ne semble pas modifiée, non plus que l'excitabilité neuromusculaire.

## § 2. Étude clinique

Le pantopon a été employé déjà à l'heure actuelle par un grand nombre de thérapeutes et de cliniciens. Nous rapporterons brièvement les résultats qu'ils ont obtenus dans les différents cas et les conclusions qu'ils ont tirées; nous donnerons ensuite les observations que nous avons pu recueillir et, d'après les résultats obtenus, nous verrons sur quels points nous sommes d'accord avec les divers auteurs et sur quels points nous nous en écartons.

Dans les affections douloureuses et pour combattre les insomnies liées à divers états tels que la myocardite chronique, l'artério-sclérose, l'empyème métapneumonique, etc., le pantopon s'est montré presque toujours efficace aux doses habituelles, c'est-à-dire 2 centigrammes, et dans certains cas supérieur à la morphine (1); il réussit également contre l'insomnie et l'agitation dans des cas où le véronal, le médinal, le validol et la valériane n'avaient servi à rien; mais plusieurs cas ont été notés où le pantopon et la morphine sont restés tous deux inactifs; on a même remarqué parfois que les effets se produisent d'une façon plus lente que pour la morphine (2).

Dans les affections de l'appareil respiratoire, le pantopon a été surtout employé chez les tuberculeux; chez ces malades, il a été donné avec succès contre la toux. D'après le Dr Pertek, le pantopon a donné entière satisfaction là où la codéine et l'héroïne pouvaient à peine calmer les accès de toux. Notamment

(1) Trotain, *Thèse de Paris*, 1911.

(2) A. Ewald, *Berliner Klinische Wochenschrift*, nº 35 (août 1910). — Sahli, *Münchener medizinische Wochenschrift*, nº 25 (1910).

dans la tuberculose du larynx et les laryngites aiguës il s'est montré très actif (1).

Son action contre la dyspnée s'est montrée supérieure (2).

Il calme très bien les points de côté des tuberculeux, des pleurétiques, ou des pneumoniques. On a également observé d'excellents résultats dans les hémoptysies.

Un fait, apparemment paradoxal, est que, d'une part le pantopon est un médicament très actif pour calmer le péristaltisme et pour combattre la diarrée, et que d'autre part, quoique remplissant les indications d'un analgésique, d'un hypnotique et d'un sédatif de la toux, son action constipante est assez légère pour n'entraîner aucun trouble sérieux.

Ce fait remarquable, d'après le professeur Sahli (1), dépend du mode d'emploi adopté. Pour obtenir l'action sur le péristaltisme, on donne le médicament l'estomac vide. De cette façon, les alcaloïdes de l'opium sont très concentrés lorsqu'ils sont mis au contact de la paroi intestinale; aussi l'action sur le péristaltisme est-elle énergique.

Dans l'usage interne pour calmer la toux, le médicament arrive rarement dans l'estomac absolument vide; sa concentration est négligeable, et d'autant plus que les doses seront plus espacées et réparties par exemple en potion toutes les deux heures.

En injection sous-cutanée, l'action sur l'intestin est inférieure à celle qui succède à l'ingestion *per os*, car le médicament n'arrive à l'intestin que par voie sanguine et en très faible concentration.

Nous avons vu d'ailleurs, à propos de l'opium que l'action constipante est due au moins en partie à une action locale. Avec les anciennes préparations d'opium, cette action locale était favorisée par l'insolubilité ou la précipitation des alcaloïdes.

(1) Sahli, *loc. cit.* — Morel-Lavallée, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 nov. 1910.

(2) Pertek, *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 36 (1910), p. 1661.

Avec le pantopon, l'insolubilité est un facteur qui est supprimé; mais en administrant à jeun des doses simples plus élevées de pantopon pour calmer le péristaltisme, ce facteur pourrait être compensé au delà par l'intensité plus grande de l'action locale qui tient à la dissolution complète du médicament.

Le pantopon a réussi en effet dans un grand nombre de cas contre les diarrées estivales, et surtout contre les diarrées des tuberculeux; dans la tuberculose intestinale, il a donné d'excellents résultats, non seulement contre la diarrée, mais contre les douleurs (1).

La Dr A. Ewald (2) signale le succès complet obtenu par le pantopon dans un cas de diabète insipide : le malade éliminait entre 7,000 et 11,000 centimètres cubes en vingt-quatre heures. On donne journellement deux comprimés de 0 gr. 01. La quantité d'urine fut réduite en quinze jours à 3,400 centimètres cubes et les autres symptômes s'amendèrent parallèlement.

En obstétrique, plusieurs accoucheurs ont essayé le pantopon pour atténuer les douleurs de l'accouchement. Le Dr O. Jœger (3) a employé le pantopon dans 50 cas; 20 fois il l'a donné seul et 30 fois associé à de faibles doses de scopolamine. L'injection est faite à la période de dilatation; rarement à la période d'expulsion La dose habituelle est de 1 à 2 centigrammes.

Il s'est produit un quart d'heure à une heure après l'injection un soulagement des douleurs. Les contractions étaient nettement ressenties mais elles n'étaient plus douloureuses.

A la période d'expulsion, les parturientes poussèrent assez énergiquement; on n'a pas noté de différence appréciable sous le rapport de la fréquence, de l'intensité et de la durée des contractions.

Dans quelques cas l'injection n'eut pas d'influence notable

(1) Trotain, *loc. cit.* — Souty, *Thèse de Lyon*, 1910. — Hallervorden, *Therapie der Gegenwart* (1910, nº 5).

(2) Ewald, *loc. cit.*

(3) Jœger, *Zentralblatt für Gynaekologie*, nº 46 (1910).

sur la douleur des contractions. Dans 3 cas, on renouvela l'injection, mais cette dose de 0 gr. 04 de pantopon ne se montra pas inoffensive pour le fœtus.

Avec l'addition de 2 à 3 décimilligrammes de bromhydrate de scopolamine, à 0 gr. 01 ou 0 gr. 02 de pantopon, l'action se montra plus régulière, mais dans un cas encore, le fœtus vint au monde en état d'apnée.

L'auteur conclut que, dans le plus grand nombre des cas, 0 gr. 02 de pantopon suffisent; l'action est beaucoup accrue par l'adjonction de faibles doses de scopolamine; mais il faut être prudent avec des doses de 0 gr. 04 de pantopon qui ne semblent pas indifférentes pour la vie de l'enfant.

D'après le Dr Graefenberg (1), 0 gr. 02 suffisent en général, chez les multipares tandis que chez les primipares, il faut au bout de trois heures renouveler l'injection de 0 gr. 02. Il n'a pas noté d'influence sur les contractions; tous les enfants sont arrivés pleins de vie. D'après lui, il faut éviter de pratiquer les injections pendant la période d'expulsion parce que les parturientes ne poussent plus énergiquement.

Signalons l'emploi du pantopon dans des cas d'avortement imminent.

Dans la pratique chirurgicale, le pantopon a été employé dans trois ordres de cas :

1°) Contre les douleurs des diverses affections chirurgicales. il s'est montré aussi efficace que contre les douleurs des affections médicales de toute nature ; de même il a été utilisé avec succès pour mettre l'intestin au repos dans les diverses affections péritonéales, la périty phlite, l'appendicite en particulier;

2°) On l'a administré dans les états post-opératoires. Employé dans ces cas, il a réussi à calmer les opérés et à assurer le repos absolu post-opératoire des malades. Les auteurs qui se sont

(1) Graefenberg, *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1910, n° 34).

occupés de la question (1) arrivent à cette conclusion qu'il est préférable d'administrer du pantopon que de la morphine; car d'une part, l'action hypnotique ne le cède en rien à celle de la morphine et d'autre part, comme les muscles lisses de l'intestin ne sont pas paralysés, les premières émissions de gaz se produisent presque aussitôt (en moyenne trente-deux heures après l'opération).

C'est ainsi que les coliques douloureuses qui accompagnent les premières émissions des gaz sont supprimées, ainsi que le météorisme;

3°) Enfin, on a essayé l'emploi du pantopon dans l'anesthésie générale, associé soit à l'éther ou au chloroforme, soit simplement à la scopolamine (2).

Le Dr Graefenberg remplace la morphine-scopolamine par le pantopon seul avant l'anesthésie à l'éther; on note le temps qui s'écoule depuis le commencement de la narcose jusqu'à la perte du réflexe cornéen; alors qu'avec la morphine-scopolamine ce temps est de quatorze minutes, avec le pantopon seul il n'est plus que de cinq minutes. On n'a pas obtenu davantage en adjoignant de la scopolamine au pantopon. De même le Dr Leriche a obtenu des résultats excellents par des injections de 2 à 4 centigrammes de pantopon une demi-heure avant l'anesthésie à l'éther. Il a diminué ainsi dans de grandes proportions le *shock* opératoire et les doses d'anesthésiques utilisées.

Cependant le Dr Haeni dans une thèse « Sur le Renforcement de l'action du pantopon par la scopolamine (3) », expérimente sur des animaux et arrive aux conclusions suivantes :

On peut renforcer considérablement l'action du pantopon chez le lapin avec des doses relativement faibles de scopolamine. Il ajoute :

(1) Graefenberg, *loc. cit.* — Heimann, *Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 7 (1910).

(2) Leriche, *Lyon Chirurgical* (1911, p. 200).

(3) Haeni, *Thèse de Berne* (1910).

« On peut prévoir que ce renforcement sera des plus frappants dans l'emploi de ces deux médicaments chez l'homme qui manifeste une sensibilité particulièrement profonde aussi bien pour l'opium que pour la scopolamine. »

Le Dr Brüstlein (1) s'est servi dans 200 cas de la narcose par le pantopon, généralement associé à la scopolamine pour obtenir une excellente narcose.

Il injecte 40 minutes avant l'opération 4 centigrammes de pantopon, plus 4 décimilligrammes de scopolamine et fait l'incision de la peau sous anesthésie locale. En cas d'insuffisance de la narcose, il faut recourir à l'éther, jamais au chloroforme.

L'auteur pense que la narcose au pantopon-scopolamine remplacera la narcose à la morphine-scopolamine à cause des produits excito-respiratoires contenus dans le pantopon. Il n'a observé ni vomissements, ni constipation à la suite de la narcose. Notons que Brüstlein a réussi, en se servant du pantopon seul, à pratiquer des thyroïdectomies dans d'excellentes conditions.

M. von Brunn (2) a pratiqué 500 narcoses par injection de pantopon-scopolamine avec d'excellents résultats. Quand l'anesthésie est insuffisante, l'analgésie locale et quelques gouttes d'éther en inhalation la rendent parfaite. Cette anesthésie est surtout indiquée chez les vieillards et pour la thyroïdectomie, parce que, en interpellant les malades, on peut les réveiller facilement. Le sommeil est prolongé, mais superficiel. Dans un seul cas, il a observé le soir de l'opération une accélération inquiétante du pouls.

Le pantopon a été employé dans un grand nombre d'affections du système nerveux (3).

(1) Brustlein, *Corr. für schweizer Aerzte* (1910), n° 26.

(2) *Presse médicale*, 10 mai 1911. (XLe Congrès de la Société allemande de chirurgie, Berlin, 18-22 avril 1911.)

(3) Sicard, *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 25 nov. 1910. — Rémond et Voivenel, *Ann. méd. psych.*, 24 déc. 1910.

Il a eu de bons effets dans toutes les névralgies, dans la céphalée des méningites, les douleurs fulgurantes du tabès ainsi que les crises gastriques.

Le professeur Sahli le préconise dans l'épilepsie, associé aux bromures, en raison de sa rapidité d'absorption.

Le pantopon a été aussi employé dans le traitement des diverses formes de l'aliénation mentale. Chez les mélancoliques anxieux, les sujets portés au suicide, les obsédés, les alcooliques, le pantopon remplace la morphine sans qu'on ait observé aucun changement ni dans la force d'action ni dans le temps nécessaire à l'effet produit.

Dans une série d'états dépressifs, chez des mélancoliques avec conscience et dans les formes d'éthylisme aigu avec menace de *delirium tremens*, le pantopon a donné des résultats plus satisfaisants que les préparations opiacées précédemment en usage (1).

Le pantopon agit très efficacement pour calmer les états délirants des agités maniaques, des débiles, des alcooliques. Il a été appliqué dans des cas de mélancolie de la ménopause, de démence présénile, de démence paralytique, de folie circulaire, de folie puerpérale; il agit dans ces cas avec une rapidité et une sûrete remarquables et il est dépourvu d'actions accessoires désagréables (2).

Nous verrons à propos des indications thérapeutiques l'opinion du Dr Morel-Lavallée au sujet de l'emploi du pantopon dans la cure de démorphinisation.

A côté de ces actions spéciales du pantopon, voyons comment il est apprécié au point de vue de ses propriétés générales, et comparativement avec les autres préparations opiacées, la morphine en particulier.

(1) Morel-Lavallée et Sicard, *loc. cit.* — Salin et Azémar, *Annales médico-psychologiques* (mars-avril 1911). — Haymann (Hermann), *Münchener medizinische Wochenschrift*, nº 43 (1910).

(2) Becker, *Reichs medizinal Anzeiger* (1910), nº 18.

A la séance du 18 octobre 1910 de l'Académie de Médecine, M. le Professeur Pouchet s'exprime ainsi :

« Cette préparation tend à réaliser le désir bien des fois exprimé par le plus grand nombre des pharmacologues, de constituer un produit soluble et injectable, représentant l'action totale de l'opium.

« Comme il était facile de le prévoir, les actions pharmacodynamiques de ce produit sont beaucoup plus voisines de celles de l'opium en nature que de celles de la morphine. Chez les sujets sensibles, on n'observe ni l'excitation, ni l'état nauséeux que provoque si fréquemment la morphine. Les actions utiles de cette dernière paraissent se produire avec des doses inférieures à celles nécessaires dans l'emploi de la morphine seule. L'action médicamenteuse est plus énergique que celle de l'extrait thébaïque et différente aussi, ce qui se conçoit facilement, une partie des principes actifs de l'opium brut restant à l'état insoluble dans la préparation de l'extrait thébaïque.

« D'un assez grand nombre d'observations, il semble résulter que les qualités de l'action médicamenteuse exercée par cette substance la différencient nettement tant de la morphine que de l'extrait thébaïque; et l'artifice de cette préparation permet de réaliser l'emploi médicamenteux de l'opium brut avec une très grande facilité et notamment, sous forme d'injection hypodermique (1). »

Le Dr Bardet, se basant sur ses observations, arrive à ces conclusions que : « l'insuccès ne se présente avec le pantopon que quand il s'agit de cas particulièrement graves où la douleur est de cause organique et l'état mauvais, c'est-à-dire de cas où l'on est obligé d'arriver à l'intoxication pour anéantir le sentiment. Au contraire, lorsque l'affection est surtout caractérisée par un peu d'excitation cérébrale et une douleur curable, on obtient des effets très remarquables et cela sans l'apparition de

(1) Pouchet, *Compte rendu de l'Académie de médecine*, 18 octobre 1910.

phénomènes secondaires comme lorsqu'on est obligé de s'adresser à la morphine (1). »

Les résultats sont comparables à ceux obtenus avec l'opium, mais le pantopon a sur lui cet avantage qu'il peut être injecté.

L'auteur rapporte également quelques observations originales de malades traités par du pantopon démorphiné. L'inconvénient de cette drogue est l'importance de la période d'excitation. L'action hypnotique du pantopon démorphiné doit être réservée seulement aux cas où elle se produit avec de très faibles doses, sans quoi la prolongation de la période d'excitation annule l'effet favorable.

De plus, le pantopon démorphiné conserve une action analgésique importante et dépourvue d'effets secondaires désagréables.

D'après le professeur Sahli et presque tous les auteurs, il n'y a pour ainsi dire jamais d'actions accessoires, ni vomissements, ni constipation, ni état d'excitation. Dans beaucoup de cas où la morphine n'était pas supportée, le pantopon l'était très bien, en particulier chez des malades ayant une tare rénale quelconque (2).

Les chirurgiens et les gynécologues préfèrent le pantopon à la morphine; il a sur celle-ci l'avantage de moins entraver le péristaltisme intestinal et de permettre une évacuation précoce des gaz.

Certains observateurs ont vu que le pantopon était dans certains cas supérieur à la morphine ou aux autres dérivés de l'opium tels que la dionine, l'héroïne, la codéine; d'autres prétendent que son action analgésique est moins efficace que celle de la morphine, mais par contre plus prolongée; qu'en particulier le pantopon, aux doses ordinaires, se montrerait insuffisant contre les douleurs violentes de la lithiase hépatique et rénale ainsi que pour juguler les accès d'*angor pectoris*.

(1) Bardet et Gy, *loc. cit.*
(2) Sahli, *loc. cit.* — Lereboullet, *in Thèse Trotain, loc. cit.*

Dans d'autres cas le pantopon agit là où la morphine a échoué, ou bien lorsqu'elle a déjà épuisé son action. Il agit de plus sans produire la sensation d'euphorie remarquable avec la morphine, ce qui serait un moyen efficace, tout au moins pour prévenir la morphinomanie; l'accoutumance serait négligeable.

Quant à ses avantages sur les autres préparations opiacées, c'est qu'il est de composition constante, d'un dosage rigoureux et que son emploi sous forme de comprimés est extrêmement commode; en particulier chez les aliénés il peut être administré facilement en raison de sa saveur négligeable (1).

Enfin, dans un autre ordre d'idées, son nom, inconnu du public le fait accepter de préférence aux malades et à leur entourage qui ont en général une certaine appréhension de la morphine qui implique dans leur esprit une idée de gravité.

(1) Barbier, *Concours médical*, n° 20, 14 mai 1911. — Souty, *Thèse de Lyon* (1910). — Trotain, *Thèse de Paris* (1911).

*Observations*

Nous avons groupé nos observations sous un certain nombre de rubriques d'une façon un peu artificielle, mais pour plus de commodité. Voici la division que nous avons adoptée :

I. Opium employé comme analgésique et hypnotique.

Observations I à XXVII : Névralgies diverses (I à VII); Lithiase hépatique et rénale (VIII à XIV); Douleurs des néoplasmes (XV à XXI); Douleurs de cause diverse (XXII à XXVII).

II. Opium employé dans les affections mentales.

(Observations XXVIII à XXXIV).

III. Opium employé dans les affections du système nerveux.

Observations XXXV à XXXVII : Tabès (XXXV); Méningite tuberculeuse (XXXVI); Tumeur cérébelleuse (XXXVII).

IV. Opium employé dans les états post-opératoires.

(Observations XXXVIII à LIX).

V. Opium employé contre les troubles de l'appareil respiratoire.

Observations LX à LXXII : Bronchite aiguë (LX); Crises d'asthme (LXI); Tuberculose pulmonaire (LXII à LXXII).

VI. Opium employé contre les troubles de l'appareil circulatoire.

Observations LXXIII et LXXIV : Hémoptysie (LXXIII); Accès angineux (LXXIV).

## I. Opium employé comme analgésique et hypnotique

### (Névralgies, coliques hépatiques et néphrétiques, douleurs des néoplasmes, douleurs de causes diverses)

#### OBSERVATION I

*prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

NÉVRALGIE SCIATIQUE.

M... 52 ans, commissionnaire.

Entre à l'hôpital le 13 juillet 1911.

Antécédents personnels : Quelques légers accès de paludisme, il eut une crise de rhumatisme articulaire aigu; il accuse un certain degré d'éthylisme.

*Maladie actuelle.* — A débuté il y a un mois; à la suite d'un effort, il ressentit une douleur vive dans la fesse gauche.

Il continua à marcher mais en boitant; la douleur s'irradiait dans toute la jambe gauche; elle cessait par le repos.

L'état reste stationnaire pendant un mois malgré des frictions calmantes, des applications de ventouses scarifiées et de pointes de feu.

*État actuel.* — Le malade présenterait tous les soirs de l'œdème de la jambe gauche et des malléoles. On constate aux membres inférieurs des varices surtout développées à gauche. Les points de Valleix sont douloureux, sauf au niveau du creux poplité; les signes de Bonnet et de Lassègue sont positifs, mais peu marqués.

Le malade dort mal depuis le début de son affection.

*Traitement.* — On administre chaque jour, matin et soir, un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon qui calme bien les douleurs spontanées et permet un sommeil régulier.

Pas d'effets secondaires désagréables.

#### OBSERVATION II

*prise dans le service de M. le Professeur Schmitt.*

NÉVRALGIE SCIATIQUE.

Chez un autre malade atteint également de névralgie sciatique avec douleurs vives spontanées sur le trajet du nerf, on administre de la même

façon, matin et soir, un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon qui suffit à supprimer la douleur et à assurer le sommeil.

On n'a noté aucun effet désagréable.

## OBSERVATION III

*due à l'obligeance de M. le Dr A. Adam, de Nancy.*

### NÉVRALGIE SCIATIQUE.

*Résumé de l'observation.* — Mme B... 56 ans, blanchisseuse, est prise de douleurs vives sur le trajet du nerf sciatique gauche: les douleurs surviennent par crises, entre trois heures et neuf heures du soir: le matin, au lever, il y a une notable amélioration.

Il existe une certaine claudication: la marche est presque tranquille dans la matinée. La malade présente des varices des membres inférieurs.

Dans les antécédents, on note que cette femme est rhumatisante: elle a eu pendant deux mois une arthrite sèche de l'épaule droite.

La malade garde le lit pendant huit jours, pendant lesquels on administre successivement du salicylate de soude en potion à la dose de 4 grammes par jour; puis on continue la médication avec 0 gr. 60 d'aspirine en deux cachets, l'un à 5 heures, l'autre à 10 heures du soir. Le calme survient 4 jours après le début du traitement.

Au bout de huit jours, la malade se lève sans ressentir de douleurs: celles-ci reapparaissent dans l'après-midi du premier jour, mais la malade, voulant reprendre son travail, se refuse à garder le lit.

C'est alors que l'on fait tous les jours, vers 4 heures du soir, une injection de 0 gr. 02 de pantopon. Les douleurs sont fortement atténuées, et permettent à la malade de continuer son travail, sans présenter toutefois de somnolence. Vers 9 heures du soir, elle ressent une grande fatigue dans le membre inférieur gauche, mais la douleur est peu vive: bon sommeil pendant la nuit.

On pratique les injections quinze jours consécutifs, sans phénomènes gastriques, sans constipation: l'appétit est régulier, au bout de quinze jours, la piqûre est remplacée par l'administration quotidienne d'un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon qui donne les mêmes résultats. L'administration est continuée pendant un mois.

## OBSERVATION IV

*Personnelle.*

### NÉVRALGIE DENTAIRE.

L. H..., docteur en médecine; depuis la veille souffre d'une névralgie dentaire. Le 15 mai, il prend le matin en deux fois 1 gramme de pyramidon, effet momentané. Le soir, en une fois, il prend 1 gramme d'aspirine: pas d'effet. Un peu plus tard, étant couché, il absorbe, dans un peu d'eau, le contenu d'une ampoule de 0 gr. 02 de pantopon. Il s'endort au bout d'une heure, la douleur ayant disparu peu après la prise du médicament.

Il dort pendant deux heures au bout desquelles il se réveille avec une douleur sourde supportable.

Le 16 mai, pas de douleurs dans la journée; elles réapparaissent vers le soir. On fait une injection de 0 gr. 02 de pantopon. Au bout d'un quart d'heure, le sommeil vient et se prolonge durant toute la nuit. Réveil agréable, pas de lourdeur de tête, ni de phénomènes gastriques. Les douleurs n'ont pas reparu.

## OBSERVATION V

*prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

BRONCHO-PNEUMONIE. — NÉVRALGIE INTERCOSTALE.

Mme F... 68 ans. Entre salle XV nº 8 *bis*.

Elle tousse depuis quelques jours; la dyspnée est notable; la température a 38º2. A l'examen de l'appareil respiratoire, on trouve, du côté gauche, en arrière, vers la base, un foyer de broncho-pneumonie; de ce côté la malade se plaint d'un point très douloureux vers le mamelon. L'affection pulmonaire évolue vers la guérison au bout de quelques jours; mais le point de côté persiste très pénible, empêchant la malade de dormir, on reconnaît qu'il s'agit d'une névralgie intercostale. Les liniments, l'aspirine, le salicylate de soude, sont impuissants contre la douleur; on fait alors, le soir, une injection de 0 gr. 01 de chlorhydrate de morphine. La malade est bien calmée, mais est prise de vomissements une heure après la piqûre. Le lendemain, nouvelle injection de 0 gr. 01 de morphine. Vomissements au bout d'une heure environ. Le troisième jour, on fait, à 7 heures du soir, une injection de 0 gr. 02 de pantopon; à la suite, la malade éprouve seulement quelques nausées; elle a des vomissements vers 1 heure du matin. La douleur a été également bien calmée. Il est à noter que depuis longtemps la malade avait, tous les matins, des vomissements bilieux.

## OBSERVATION VI

*prise dans le service de M. le professeur Spillmann.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE. — NÉVRITE DU PLEXUS BRACHIAL.

M. H. Ch... chapelier, 47 ans, entre à l'hôpital au nº 6 *bis* de la salle X le 7 juin 1911.

Il a eu un frère mort phtisique à 32 ans; deux enfants morts en bas âge. N'a pas fait de service militaire pour faiblesse de constitution. A eu des bronchites à différentes reprises. Depuis la dernière, il y a trois ans, il tousse; amaigrissement notable, sueurs nocturnes, expectoration muco-purulente.

Depuis le mois de février, il se plaint de douleurs irradiées dans l'épaule, le bras et la main.

A l'examen de l'appareil respiratoire, on constate un ramollissement au début du sommet gauche, surtout en arrière, une induration du sommet droit. Le sommeil est troublé par des douleurs spontanées dans l'épaule

droite: les douleurs sont réveillées par la moindre pression au niveau du trajet axillaire des nerfs du plexus brachial. On note de l'atrophie des muscles de l'éminence thénar; impotence marquée des mouvements de la main droite, surtout pour les mouvements relevant du médian. Les premiers jours on emploie les frictions au baume de Fioravanti, à l'huile de jusquiame, sans résultat appréciable. On administre 0 gr. 05 d'extrait thébaïque qui calme assez bien la toux, mais n'agit pas contre les douleurs.

Le 15 juin dans la journée, le malade a eu de vives douleurs; on donne, le soir, un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon. Le sommeil est régulier; pas de douleurs vives dans la nuit; peu de douleurs dans la journée. Le 16 on donne de même 0 gr. 01 de pantopon; même effet que la veille. Le 17, le malade ne prend pas de pantopon; le sommeil est régulier, peu de douleurs. Le 18 on donne 0 gr. 01 de pantopon; sommeil régulier; quelques douleurs. Le 19, 0 gr. 01 de pantopon; sommeil troublé par des malades bruyants, pas de douleurs.

Le malade reconnaît que le pantopon le calme bien; pas de constipation, pas de lourdeur de tête, ni de pesanteur gastrique; l'appétit est normal. Au bout de quelques jours, le malade cesse le pantopon; les douleurs ont diminué d'intensité, puis disparaissent à peu près complètement.

## OBSERVATION VII

*prise dans le service de M. le professeur Schmill.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE. — POLYNÉVRITE.

M^me^ C... 24 ans; entrée à l'hôpital le 9 mai 1911.

*Antécédents héréditaires.* — Parents bien portants.

*Antécédents personnels.* — A fait, à 22 ans, un avortement.

*Maladie actuelle.* — Le début remonte à dix-huit mois, c'est-à-dire après le dernier accouchement; elle s'est mise à tousser et à cracher; elle a perdu ses forces; depuis neuf mois, elle n'est plus réglée.

*Etat actuel, appareil respiratoire.* — La malade tousse surtout la nuit; expectoration muco-purulente abondante; sueurs nocturnes; dyspnée d'effort. A l'inspection, le thorax apparaît amaigri. En avant, à la palpation, on note de l'exagération des vibrations thoraciques aux deux sommets; à la percussion, submatité à gauche; à l'auscultation, inspiration et expiration soufflées, râles à grosses bulles à gauche, bronchophonie à droite, souffle expiratoire et inspiratoire avec sibilances expiratoires. En arrière, exagération des vibrations aux deux sommets; matité à gauche; hypersonorité dans la fosse susépineuse droite; matité dans la fosse sous-épineuse droite. Au sommet gauche, bronchophonie; respiration soufflée, gros râles humides. A droite, souffle dans la fosse sus-épineuse, gargouillement dans la fosse sous-épineuse.

*Appareil génito-urinaire.* — Pertes jaunâtres. Les trompes sont douloureuses à la palpation; urines colorées, chargées en urates; pas d'albumine.

*Appareil digestif.* — Pas d'anorexie, mais digestion difficile; constipation habituelle.

*Appareil nerveux.* — La malade dort mal; céphalées fréquentes.

Le 11 mai, surviennent de violentes douleurs dans les jambes, localisées surtout au niveau des mollets, et prenant de l'intensité surtout la nuit; la pression des masses musculaires est très douloureuse.

*Traitement.* — Au début on donne, contre la toux, 0 gr. 05 d'extrait thébaïque en potion; la malade dort assez bien; mais, dès que les douleurs des jambes apparaissent, la médication se montre insuffisante. On fait alors quelques piqûres de 0 gr. 01 de morphine qui calment bien les douleurs; puis on donne des injections de pantopon à raison de 0 gr. 02 chaque soir; la sédation est aussi complète, et même un peu plus prolongée qu'avec la morphine; la malade préfère le pantopon qui lui donne moins d'abattement au réveil.

Au bout d'un mois environ, on doit pratiquer dans la journée deux injections de 0 gr. 02 de pantopon; pas d'effets désagréables ou fâcheux.

La malade succombe aux progrès de la tuberculose.

## OBSERVATION VIII

*due à l'obligeance de M. le Dr A. Adam, de Nancy.*

### COLIQUES HÉPATIQUES

*Résumé de l'observation.* — Mme P... 68 ans est prise, le 10 mars 1911, d'une crise de coliques hépatiques. A l'examen de la malade, on ne trouve pas d'augmentation de volume du foie; mais la vésicule biliaire distendue est perçue dans l'hypochondre droit, sous la forme d'une tumeur ovoïde à surface lisse; il n'y a pas d'ictère, pas de vomissements. La malade se plaint de douleurs siégeant dans la région hépatique, et s'irradiant en ceinture vers les lombes. Les crises se répètent à deux ou trois jours d'intervalle; elles durent chaque fois, 6 à 8 heures.

*Traitement.* — Au cours de chacune des trois premières crises, on pratique une injection de 0 gr. 02 de pantopon à 9 heures du soir; la nuit qui suit, l'injection est calme, les douleurs ont disparu.

Au cours des crises suivantes, il est nécessaire de donner, en plus, un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon au milieu de la nuit.

Le lendemain de l'administration du pantopon, on observe de la constipation, mais pas de réaction stomacale.

## OBSERVATION IX

*Prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

### COLIQUES HÉPATIQUES — ANGIOCHOLITE

Mme M... 46 ans, sans profession.

S'est mariée à 18 ans, elle a 9 enfants, dont 8 vivants; une fille est morte de méningite. Il y a dix ans, a eu une première crise de coliques hépatiques avec ictère ayant duré un mois.

Elle a eu, il y a sept mois, une seconde crise de coliques hépatiques

avec ictère et décoloration des fèces: à ce moment, elle eut, à trois reprises, des vomissements purulents de couleur verdâtre et à odeur putride; à la suite, elle eut, pendant un mois, des vomissements bilieux qui se répétaient cinq à six fois par jour; on trouva dans les selles jusqu'à 16 petits calculs. L'ictère persista pendant deux mois; les règles furent supprimées pendant quatre mois, et ne reparurent que le cinquième.

La malade est prise, de nouveau, le 21 mai 1911, d'une forte crise de coliques hépatiques pendant la nuit. Le 25, nouvelle crise dans la nuit; douleurs extrêmement violentes dans l'hypochondre droit, avec irradiations au creux épigastrique; douleur vive à chaque inspiration.

La malade entre à l'hôpital le 27 mai; elle présente une bonne constitution générale; on note une teinte jaune des téguments, ainsi que des conjonctives. Langue sèche, rôtie; le pouls est à 90 par minute; la température à 39°4.

Inappétence; les graisses ne sont pas supportées; les autres aliments sont bien digérés. Il n'y a pas de constipation; les selles ne sont pas décolorées. Le foie n'est pas sensiblement augmenté de volume; la palpation ni la percussion ne sont douloureuses; rate légèrement hypertrophiée.

L'examen de l'appareil pulmonaire décèle une légère congestion des bases avec râles fins et submatité.

La malade dort bien. Rien à signaler aux autres appareils.

28 *mai.* — La malade a eu une crise qui a commencé à 9 heures 1/2 et qui s'est terminée vers midi. Irradiations de la douleur depuis l'hypocondre droit jusqu'à la région dorsale.

30 *mai.* — Crise ayant duré de 3 heures du matin à 6 heures du soir. La teinte subictérique des téguments et des conjonctives s'est accentuée. Les jours suivants, il ne se reproduit plus de crises; la température reste élevée, jusqu'à sa sortie qui a lieu le 7 juin.

*Traitement.* — Au moment des crises, on fait à la malade une à deux injections de 0 gr. 02 de pantopon qui calment très rapidement et très complètement les douleurs. Pas de nausées ni de vomissements; pas de constipation; pas d'abattement consécutif.

Lors des crises antérieures, on avait fait à la malade des injections de morphine qui la calmaient très bien également; elles ne déterminaient, dit la malade, ni nausées, ni vomissements.

## OBSERVATION X

*due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Perrin.*

### COLIQUE HÉPATIQUE

Femme de 53 ans. A eu une fièvre typhoïde dans l'adolescence, et de nombreuses grossesses.

C'est une très ancienne lithiasique biliaire. Elle a des coliques hépatiques fréquentes, les unes à type vésiculaire, les autres à type canaliculaire; elle n'est jamais plus de quatre à cinq mois sans en avoir; parfois leur répétition est presque hebdomadaire. — Souvent la terminaison spontanée se fait rapidement à l'aide d'une potion glycérinée-chloroformée-morphinée, et de cataplasmes laudanisés.

Depuis trois ou quatre ans, je suis appelé deux ou trois fois par an pour lui faire une injection de morphine, quand la crise est particulièrement intense ou longue.

Chez elle, j'ai noté les effets variables de la morphine, comme chez l'asthmatique de l'observation LXI.

En mai 1911, après un intervalle d'un an, obtenu par le régime et le traitement médical, survient une colique prolongée, qui cède à l'injection de 0 gr. 02 de pantopon aussi vite qu'à 0 gr. 01 de morphine, et sans effets secondaires.

## OBSERVATION XI

*due à l'obligeance de M. le professeur agrégé G. Gross.*

### COLIQUES HÉPATIQUES

Homme de 35 ans; excellente santé, robuste.

Menant une existence très sédentaire, et travaillant beaucoup, il fut pris, à l'âge de 25 ans de coliques hépatiques caractérisées, survenant tous les quelques mois (ictère, décoloration des selles, crises violentes avec douleurs atroces pendant plusieurs heures, suivies pendant quelques jours de pesanteur hépatique et d'inappétence).

Certaines de ces crises ont nécessité une injection de morphine qui atténuait considérablement les douleurs, sans cependant les supprimer complètement.

Au mois de septembre 1910, crise excessivement violente, débutant sans aucun symptôme prémonitoire à 4 heures de l'après-midi; douleurs atroces, vomissements.

Après un quart d'heure de souffrance, le malade prend un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon; la douleur ne diminuant pas un quart d'heure après l'ingestion de ce comprimé, ingestion d'un deuxième comprimé de 0 gr. 01. Au bout de cinq minutes, c'est-à-dire vingt minutes après l'ingestion du premier comprimé, les douleurs diminuent presque complètement, brusquement, puis cessent complètement au bout de quelques instants. Le malade prend du lait le soir; le lendemain matin, selles décolorées, ictère léger, très net, cependant.

Deux jours après, retour à la santé normale.

Jamais chez ce malade une crise aussi violente ne cessa aussi vite, et jamais même la morphine ne calma aussi complètement les douleurs.

## OBSERVATION XII

*due à l'obligeance de M. le professeur agrégé G. Gross.*

### COLIQUES HÉPATIQUES

Mme Marie E..., femme de chambre, m'est adressée par sa maîtresse le 27 juin 1911.

Agée de 25 ans, elle présente, pour la deuxième fois, une crise de coliques hépatiques extrêmement violente.

La première crise, survenue il y a huit mois, a nécessité une injection de morphine.

Quand je vois la malade, le palper de la région hépatique est impossible; les souffrances arrachent des gémissements.

Deux comprimés de 0 gr. 01 de pantopon sont administrés; quinze minutes après, toutes les douleurs cessent brusquement. Le lendemain, selles décolorées.

## OBSERVATION XIII

*Personnelle.*

ANGIOCHOLITE — COLIQUES HÉPATIQUES

Mme L... 38 ans.

A présenté depuis quelques mois des crises d'angiocholite avec ictère et décoloration des fèces. Ces crises s'accompagnent chaque fois d'augmentation de volume du foie avec douleurs, pas très vives à son niveau, pouvant être calmées par les moyens externes: ventouses, cataplasmes laudanisés.

Il y a deux mois, elle a eu une crise plus forte que les précédentes; cependant, les douleurs furent calmées par les moyens externes.

Il y a trois semaines, une nouvelle crise plus violente avec douleurs vives au niveau du foie, augmentation de volume, décoloration des fèces et ictère; les douleurs s'irradient en ceinture, mais non vers l'épaule.

Huit jours après, une nouvelle crise, plus violente encore, éclate; c'est une crise typique de coliques hépatiques avec douleurs atroces dans l'hypocondre droit, s'irradiant vers l'épaule et le bras droits, vomissements, ictère, etc...

*Traitement.* — Les deux dernières crises ont été rapidement jugulées (en 10 minutes environ) par l'injection de 0 gr. 02 de pantopon; les vomissements cessèrent, la douleur fut calmée et le sommeil fut régulier jusqu'au lendemain matin, au réveil, pas de céphalée ni de pesanteur gastrique; l'appétit est redevenu normal.

## OBSERVATION XIV

*Personnelle.*

COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

M. T... 50 ans, mineur.

Sujet depuis quelques années à de la lithiase rénale.

Dans la nuit, il est pris brusquement de douleurs intolérables au niveau de la région lombaire droite, s'irradiant vers l'aine du côté droit et à la partie supérieure de la cuisse droite.

Le malade se tord sur son lit en poussant des gémissements; il est obligé de prendre par moments la position génu-pectorale pour soulager la douleur.

La région du rein est un peu douloureuse à la palpation.

On pratique une injection de 0 gr. 02 de pantopon; la douleur disparaît complètement au bout de dix minutes; il ne reste plus qu'une sorte de pesanteur vers la région lombaire, qui persiste les jours suivants.

Le troisième et le quatrième jour, on trouve dans les urines un petit calcul de la grosseur d'un grain de chènevis.

Pas de phénomènes désagréables à la suite de la piqûre.

## OBSERVATION XV

*due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Binet.*

### NÉOPLASME DE L'UTÉRUS

Mme L... 56 ans. Depuis deux ans, environ, présente de vagues douleurs dans le ventre, elle a des métrorragies et des ménorragies. Au mois d'octobre 1910, le docteur Binet l'examine et trouve un néoplasme du col; l'utérus est fixé; envahissement large des culs-de-sac vaginaux. État général mauvais, anémie, déperdition des forces.

Elle fait un séjour de trois semaines à l'hôpital où on lui fait des injections de morphine. Au commencement d'avril 1911, les douleurs sont fortes; l'insomnie est persistante.

On donne alors chaque jour une injection de 0 gr. 02 de pantopon, puis de 0 gr. 04.

Au mois de mai, on continue le même traitement, puis on donne du sédol (morphine et scopolamine) qui provoque du délire. On revient au pantopon dont on donne en injection 0 gr. 06. Au mois de juin, surviennent des vomissements; on donne de la glace à sucer. Il y a de l'œdème du bras. Envahissement complet du vagin, incontinence d'urine.

On donne 4 à 5 ampoules de pantopon en injection, c'est-à-dire 0 gr. 10 du médicament.

Le 3 juillet, la malade rentre à l'hôpital; on continue le pantopon à dose moindre; la malade est d'ailleurs dans un état de prostration profonde, elle succombe au bout de quelques jours.

Le pantopon a donné ici des résultats analogues à ceux de la morphine; il a été mieux toléré en particulier que le sédol.

L'accoutumance s'est établie peu à peu, et l'on a dû augmenter progressivement les doses jusqu'à 10 centigrammes qui ont été supportés sans inconvénients.

## OBSERVATIONS XVI A XXI

*Dues à l'obligeance de M. le professeur agrégé G. Gross.*

### NÉOPLASMES INOPÉRABLES

Chez six malades atteintes toutes les six de néoplasmes inopérables : trois néoplasmes du sein; deux néoplasmes de l'utérus; un néoplasme du rectum, les douleurs ne sont calmées ni par le sirop de chloral, ni par l'extrait thébaïque. Seules, les injections de morphine (0 gr. 01 et même 0 gr. 02 le soir) les laissent dormir sans souffrance.

Chez toutes 0 gr. 01 de pantopon, puis 0 gr. 02 lorsque le néoplasme

fut plus étendu et l'accoutumance peut-être établie, calment complètement les douleurs.

Quatre de ces malades ont succombé; à l'une d'elles (cancer du sein), on donna à la fin 3 centigrammes de pantopon. Les autres quittent la Maison de Secours.

## OBSERVATION XXII

*Personnelle.*

NÉOPLASME UTÉRIN; AVORTEMENT; PHLEGMATIA ALBA DOLENS

Mme S..., 38 ans. A eu neuf enfants.

Depuis quelques mois, n'est plus réglée régulièrement; elle a maigri et a perdu ses forces. Il y a un mois et demi environ, elle a senti remuer, mais elle ne sait pas exactement l'âge de sa grossesse. Le 20 octobre, elle a eu de fortes coliques utérines; elle a perdu les eaux; elle perd un peu de sang.

Le travail se prolonge les jours suivants sans faire de progrès; le cinquième jour, on constate au toucher un col très volumineux, dur et irrégulier, présentant des bosselures et des incisures; le cul-de-sac latéral droit commence à être envahi par une masse indurée; l'orifice externe est ouvert comme une pièce de 1 franc; l'orifice interne reste fermé; le sixième jour, le travail a fait peu de progrès; le septième jour, l'orifice interne est dilaté comme 5 francs; on peut atteindre le pôle fœtal qui se présente et qui est un siège; les douleurs sont plus fréquentes, les contractions énergiques. Le lendemain, au milieu de la journée, expulsion par le siège d'un fœtus déjà putréfié, âgé de 6 mois environ.

Délivrance normale; suites normales; pas de température les jours suivants; le pouls est rapide, la malade affaiblie. On continue les injections vaginales pratiquées au cours du travail.

Huit jours après la délivrance, la température s'élève à 38°2, la malade est prise de violentes douleurs à la partie supérieure de la cuisse droite, vers l'articulation coxo-fémorale; on donne deux comprimés de 0 gr. 01 de pantopon le soir; la douleur n'est pas calmée; la malade aurait même été plus agitée. On fait des enveloppements humides chauds qui soulagent un peu, momentanément. Entre temps, on fait des injections de caféine pour soutenir le cœur.

Les jours suivants, la température est normale, les douleurs persistent; on prescrit sans plus de succès :

Sirop de chloral..... } ââ
Sirop de morphine..... }

à la dose de 20 à 30 grammes; aspirine (1 gramme à 1 gr. 50); pyramidon (0 gr. 60 à 0 gr. 90); aconitine cristallisée (2 à 4 granules de 1 dixième de milligramme).

Sur ces entrefaites, une tuméfaction est apparue au niveau du grand trochanter; les douleurs deviennent plus violentes, et la tuméfaction s'accentue; on continue les enveloppements humides, on applique une pommade au collargol; à l'intérieur, potion à la caféine. On essaie de nouveau le pantopon, mais cette fois en injection à la dose de 0 gr. 02.

La douleur est bien calmée; la nuit est bonne, ainsi que la matinée du lendemain; les douleurs reparaissent dans la soirée; on fait une nouvelle injection le soir, ainsi que les jours suivants, suivie du même soulagement.

La température reste normale, mais le cœur faiblit de plus en plus. La malade succombe le 22 novembre.

## OBSERVATION XXIII

*Prise dans le service de M. le professeur Gross.*

PÉRITONITE TUBERCULEUSE

Mlle G..., 21 ans, tisserande; entrée le 20 juin 1911. Réglée à 11 ans, régulièrement. Malade depuis trois ans. A présenté de l'anorexie; le ventre grossit; elle a des douleurs, on trouve de l'ascite. On applique un pansement collodionné. Opération. Laparatomie médiane; évacuation de l'ascite; suites normales.

Elle a repris son travail jusqu'au 10 mai.

De nouveau, elle a des douleurs; amaigrissement notable.

On constate de nouveau la présence d'ascite.

Le 22 juin, ponction qui évacue 7 litres d'ascite.

Douleurs depuis le 23; insomnie. Lundi 26 et mardi 27, injection de 0 gr. 02 de pantopon le soir; sommeil, pas de douleurs dans la nuit. Mercredi, pas de piqûre; douleurs, insomnie. Jeudi, injection de 0 gr. 02 de pantopon, suppression des douleurs, sommeil.

La malade réclame des injections de pantopon pour passer une bonne nuit; le réveil est agréable, pas de pesanteur gastrique, ni de lourdeur de tête.

## OBSERVATION XXIV

*Prise dans le service de M. le professeur Gross avec le concours de mon ami le Dr Vaivrand, interne.*

MÉTRITE

Mme M..., 32 ans, brodeuse. — A 3 enfants vivants; 5 morts en bas âge; a eu 4 avortements. Constipation habituelle. Réglée à 15 ans; règles abondantes, douloureuses; leucorrhée intermenstruelle.

Depuis deux ans, elle souffre dans le ventre.

La maladie a débuté, il y a trois mois, par de la fièvre. Elle fit un avortement, pertes abondantes, rétention du délivre. La malade éprouve de violentes douleurs.

On fait deux piqûres de 0 gr. 01 de morphine sans résultat; il se produit une excitation générale avec hilarité. On donne du sirop de morphine sans plus de succès. De même, des pilules d'opium. Des suppositoires à la morphine ont une certaine efficacité.

Elle est entrée à l'hôpital il y a cinq semaines; on applique de la glace sur le ventre, on fait des injections de morphine; elles sont suivies d'un abattement qui dure deux heures, puis les douleurs reparaissent.

Le pantopon procure le calme plus longtemps.

Il y a quinze jours, opération. Injection de sérum, d'huile camphrée; le premier jour, on fait quatre injections de pantopon; gaz quatre jours après.

## OBSERVATION XXV

*Prise dans le service de M. le professeur Gross, avec le concours de mon ami le Dr Vaivrand, interne.*

### SALPINGITE

Mlle J..., 20 ans, lingère; entrée le 1er juin 1911. Il y a trois ans, elle aurait eu des métrorragies pendant quatre mois et demi. Entrée au service de M. le professeur Weiss, on fit un curettage qui arrêta les pertes de sang. Trois mois après, la malade est de nouveau mal réglée : pertes blanches dans l'intervalle des époques. Au mois d'août 1910, la malade entre à l'hôpital pour des douleurs localisées dans la fosse iliaque gauche. A cette époque, on constate au toucher une collection salpingienne dans le cul-de-sac latéral gauche. Après six semaines de traitement (repos et glace sur le ventre), la malade continue à avoir de la fièvre; elle a de la diarrée. On fait pratiquer un séro-diagnostic qui est positif. La malade est envoyée chez M. le professeur Bernheim pour fièvre typhoïde, et reste à l'hôpital jusqu'au 10 novembre.

Depuis cette époque, la malade se plaint de douleurs dans le pelvis, surtout manifestes au moment des règles qui sont toujours irrégulières avec pertes intermenstruelles.

A son entrée, le 1er juin 1911, la malade a le ventre légèrement météorisé, avec douleurs localisées au niveau de la fosse iliaque gauche. Légère contracture de la paroi à ce niveau. Au toucher, on sent le col en arrière, dur, immobile; le corps utérin semble plaqué dans le bassin.

Dans le cul-de-sac latéral gauche, on sent un cordon induré, douloureux à la palpation. L'appétit est un peu diminué; la malade se plaint de constipation. On traite la malade par le repos, des applications de glace sur la paroi abdominale. Les douleurs sont calmées par des injections quotidiennes de 0 gr. 02 de pantopon. Des injections vaginales chaudes sont données matin et soir; des applications thigénolées sont faites tous les jours au niveau du col. La température du soir, de 38°5 les premiers jours, tombe à 37°2 le sixième jour du traitement. Le 15 juin, la malade, très améliorée, sort de l'hôpital sur sa demande.

## OBSERVATION XXVI

*Due à l'obligeance de M. le Dr A. Adam, de Nancy.*

### MYCOSIS FONGOÏDE GÉNÉRALISÉ

*Résumé de l'observation.* — Mme C..., 62 ans, vient consulter pour des tumeurs multiples qui se sont développées sur le thorax. On constate, en effet, des tumeurs multiples de coloration rougeâtre, de la grosseur moyenne d'une noix qui, au bout de quelques mois, se généralisent à tout le corps.

Les lésions cutanées s'accompagnent de crises douloureuses survenant le soir, comparables à un prurit intense, siégeant sur tout le corps, surtout aux bras et aux jambes.

*Traitement.* — On administre des cachets de salophène sans résultat. On essaie ensuite l'extrait thébaïque à la dose de 5 centigrammes en une pilule. On pratique alors des injections quotidiennes de 0 gr. 01 de morphine pendant un mois; l'effet sédatif est obtenu, mais il s'accompagne de somnolence lourde et prolongée et de vomissements; il est à noter que la malade présente une susceptibilité particulière du côté de l'estomac.

On remplace les injections de morphine par l'administration de 0 gr. 01 de pantopon, tous les jours à 6 heures, et à 10 heures du soir, sous forme de comprimés; le calme dure trois heures sans réaction stomacale; pas d'effets secondaires, ni la nuit, ni le lendemain.

Les comprimés se sont montrés efficaces pendant un mois et demi. A partir de ce moment, on fait des injections de 0 gr. 02 de pantopon, sans réaction fâcheuse du côté de l'estomac et de l'état général. On continue les injections pendant trois mois, c'est-à-dire jusqu'à la mort de la malade, à raison d'une ampoule par jour, sans qu'il ait été nécessaire d'augmenter la dose. La malade était sujette à des flux diarréiques qui n'ont pas été sensiblement modifiés par la médication opiacée.

La malade succombe avec un œdème généralisé.

## OBSERVATION XXVII

*Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé G. Gross.*

### GANGRÈNE DIABÉTIQUE

Mme R..., 63 ans, vue en mai 1910. Gangrène diabétique du gros orteil; gangrène sèche. L'orteil, grâce à des pansements journaliers bien faits, se momifie.

La malade souffre beaucoup; le pantopon la calme complètement à la dose de 0 gr. 02 par jour.

## II. Affections mentales

Les observations XXVIII à XXXIV m'ont été très obligeamment communiquées par M. le Dr Paris, médecin en chef de l'asile de Maréville, chargé du cours complémentaire des maladies mentales à la Faculté de médecine de Nancy.

### OBSERVATION XXVIII

#### ÉTAT MÉLANCOLIQUE

Mme R... État mélancolique cénesthopathique (type Dupré et Camus); âge critique; crises de désespérance durant lesquelles la malade pousse des cris perçants, se tord dans son lit, se roule sur le plancher, appelle à son secours toutes les personnes qui l'entourent, criant qu'elle meurt, que son crâne va éclater, que sa poitrine est vide, serrée, etc...; cette agitation persistant aussi intense pendant la nuit.

9 *juin.* — (La malade étant en pleine crise de désespérance). L'injection d'une ampoule de 0 gr. 02 de pantopon amène assez rapidement le calme; la première partie de la nuit du 9 au 10 est bonne; la malade se réveillant au milieu de la nuit, on lui donne un comprimé de 0 gr. 01 qui suffit pour maintenir le calme.

10 *juin.* — Journée relativement satisfaisante; soir : une injection de 0 gr. 02.

11 *juin.* — Nuit du 10 au 11 bonne; journée satisfaisante; soir: injection de 0 gr. 02.

12 *juin.* — Nuit du 11 au 12 bonne; journée très bonne; soir : on donne un seul comprimé de 0 gr. 01.

13 *juin.* — Nuit du 12 au 13 bonne; journée très bonne. Les jours et les nuits suivants, le calme est maintenu, la malade prenant chaque soir un seul comprimé de 0 gr. 01.

21 *juin.* — Suppression du pantopon.

Nuits du 21 au 22 et suivantes très bonnes; journées calmes.

25 *juin.* — Un peu d'excitation (menace de nouvelle crise), on donne, le soir, un comprimé de 0 gr. 01.

26 *juin.* — Nuit du 25 au 26 assez bonne; journée très agitée; on donne le soir un comprimé de 0 gr. 01.

27 *juin.* — Première partie de la nuit sans sommeil. Il a été nécessaire de faire à minuit une injection de 0 gr. 02. Sommeil vers deux heures du matin. Journée relativement calme; soir deux comprimés de 0 gr. 01.

28 *juin.* — Nuit du 27 au 28 bonne; journée assez calme; soir: deux comprimés.

29 *juin.* — Deux comprimés.

30 *juin.* — Deux comprimés.

En somme, une crise paroxystique semble avoir été promptement jugulée, plus facilement qu'avec le chlorhydrate de morphine.

*Remarque.* — Les crises précédentes ont été combattues par des injections de chlorhydrate de morphine (un centigramme dans la matinée et un centigramme le soir); le calme n'a pas été obtenu aussi rapidement. Aucun effet fâcheux du pantopon.

## OBSERVATION XXIX

### MÉLANCOLIE CHRONIQUE

Mme M... Mélancolie chronique (ménopause).

Idées de culpabilité, d'indignité, de damnation, d'immortalité, de négations relatives à la personnalité morale et à la personnalité physique, etc.; crises de désespérance, cris, refus des aliments, insomnie; malade extrêmement turbulente, difficile à maintenir.

En pleine crise paroxystique, le 19 juin, on lui donne un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon dans l'après-midi et l'on obtient quelques heures de calme. Le soir, elle prend deux comprimés de 0 gr. 01, et la nuit du 19 au 20 est bonne.

20 *juin.* — L'excitation reparaissant dans la matinée, on donne un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon; après-midi : calme. Soir : un comprimé.

21 *juin.* — Nuit du 20 au 21 bonne; journée relativement calme; soir : un comprimé.

22 *juin.* — Nuit bonne jusqu'à 2 heures du matin seulement. Journée très agitée. Soir : injection d'une ampoule de 0 gr. 02.

23 *juin.* — A dormi jusqu'à 3 heures du matin; ensuite l'agitation reparut, mais fut jugulée par une injection de 0 gr. 02 dans la matinée, et une dans l'après-midi. Soir : deux comprimés de 0 gr. 01.

24 *juin.* — Nuit bonne. Journée plus calme. Soir : deux comprimés de 0 gr. 01.

25 *juin.* — Nuit bonne. Journée relativement calme. Soir : un comprimé de 0 gr. 01.

26 *juin.* — Nuit bonne. Journée calme. Soir : un comprimé de 0 gr. 01.

27, 28, 29 et 30 *juin.* — Soir : un comprimé de 0 gr. 01.

L'état relativement satisfaisant se maintient.

*Remarques.* — Aucun trouble gastrique; aucun malaise. Effets satisfaisants assez rapidement obtenus.

## OBSERVATION XXX

### MÉLANCOLIE DÉLIRANTE

Veuve B..., 60 ans. Mélancolie délirante remontant à deux mois environ; c'est la première atteinte; idées de culpabilité, d'indignité, de ruine, de damnation, etc...

Délire très actif; insomnie.

*Nuit du 6 au 7 juin.* — Agitation mélancolique, pas de sommeil.

7 *juin.* — Même agitation. Soir : on donne 1 gr. de sulfonal.

8 *juin.* — Nuit agitée, sans sommeil. Journée : même état. Soir : un gr. de sulfonal.

9 *juin.* — Aucune modification ni dans la nuit, ni dans le jour. Soir : injection d'une ampoule de 0 gr. 02 de pantopon.

10 *juin.* — La malade a dormi toute la nuit, et reste encore somnolente à 9 heures du matin. Journée plus calme que la précédente; soir : injection d'une ampoule de 0 gr. 02.

11 *juin.* — Nuit du 10 au 11 très bonne. Journée calme. Soir : injection d'une ampoule de 0 gr. 02.

12 *juin.* — Nuit du 11 au 12 très bonne. Journée assez bonne, calme; soir : un seul comprimé de 0 gr. 01 de pantopon.

13 *juin.* — Nuit du 12 au 13 très bonne. Journée calme (mêmes idées délirantes persistant).

21 *juin.* — Un seul comprimé donné chaque soir assure jusqu'à ce jour de très bonnes nuits, et le calme dans le jour. Suppression du pantopon.

13 *juillet.* — Les nuits restent bonnes, les journées calmes.

*Remarques.* — Aucun trouble marqué en dehors de la somnolence dans la matinée du 10. Ce cas montrerait une action plus rapide que celle du sulfonal dont les effets sérieux ne sont souvent obtenus que par la deuxième ou troisième prise d'un gramme, c'est-à-dire le deuxième ou le troisième jour.

## OBSERVATION XXXI

### PSYCHOSE PUERPÉRALE

J. C... 19 ans. Psychose puerpérale (forme maniaque). Insomnie. Agitation continue. Malade dormant quelques heures après la prise d'un gramme de sulfonal.

Nuit du 9 au 10 juin sans sommeil. On lui fait une injection sous-cutanée de pantopon (une ampoule de 0 gr. 02), le 10 juin au soir; elle ne dort qu'une heure, et l'excitation reparaît aussi intense qu'antérieurement.

Nouvelle injection de pantopon le 11 juin au soir; elle ne dort qu'une heure et demie environ, et reste très agitée.

Puis, on reprend le sulfonal qui, à la dose de un gramme, donne quatre à cinq heures au moins de sommeil à cette malade.

*Remarque.* — Les opiacés ne donnent généralement pas de résultats satisfaisants comme hypnotiques chez les agités maniaques.

## OBSERVATION XXXII

### MÉLANCOLIE DÉLIRANTE

H... célibataire, 38 ans. Mélancolie délirante, délire peu actif, mais insomnie habituelle, fond de dégénérescence assez accusé, non mélancolie franche.

18 *juin* (soir). — Un comprimé de 0 gr. 01 de pantopon.

19 *juin* (soir). — Nuit du 18 au 19 bonne; soir : un comprimé.

20 *juin* (soir). — Nuit du 19 au 20 bonne; soir : un comprimé.

21 *juin* (soir). — Nuit du 20 au 21 : la malade dort jusqu'à 2 heures du matin seulement. Soir : un comprimé.

22 *juin*. — Nuit du 21 au 22 : la malade ne dort que moitié de la nuit. Interruption.

23 *juin* : Soir : un comprimé.

24 *juin*. — Nuit du 23 au 24 : la malade dort jusqu'à une heure. On lui donne alors un second comprimé qui reste sans effet. Soir : deux comprimés.

25 *juin*. — Nuit du 24 au 25 : la malade ne dort que deux heures. Soir : un comprimé.

26 *juin*. — Nuit du 25 au 26 : la malade n'a pas dormi.

27 *juin*. — Soir : deux comprimés.

28 *juin*. — Nuit du 27 au 28 : la malade ne dort pas du tout.

On reprend ensuite le sulfonal, qui, à la dose d'un gramme, donne d'assez bonnes nuits à cette malade.

*Remarques*. — En somme accoutumance rapide chez cette malade non atteinte de mélancolie franche.

Le pantopon se montre ici sensiblement inférieur au sulfonal à la dose d'un gramme seulement.

Pas de troubles gastriques ou de malaises.

## OBSERVATION XXXIII

### MÉLANCOLIE DÉLIRANTE

Veuve B... 58 ans; mélancolie délirante; idées de culpabilité, de damnation, de suicide; négations relatives à la personnalité physique et à la personnalité morale; etc... Insomnie. Constipation opiniâtre habituelle.

Calme relatif et assez bonnes nuits quand la malade prend 25 gouttes de laudanum dans les 24 heures, mais inconvénients de ce médicament chez une malade habituellement constipée.

19 *juin* (soir). — On remplace le laudanum par un seul comprimé de pantopon.

20 *juin*. — Nuit du 19 au 20 bonne; soir : un comprimé.

21 *juin*. — Nuit du 20 au 21 bonne; soir : un comprimé et de même les jours suivants jusqu'au 29 juin.

Se maintient aussi calme que lorsqu'elle prenait du laudanum, les nuits restent bonnes; constipation moins accusée.

## OBSERVATION XXXIV

### CRISES MÉLANCOLIQUES.

G... 34 ans. Dégénérescence; crises mélancoliques à caractère impulsif; nombreuses tentatives de suicide. Insomnie.

9 *juin* (soir). — Injection d'une ampoule de 0 gr. 02 de pantopon; la malade s'excite au moment de l'injection, oppose une vive résistance; vomissements quelques instants après.

10 *juin*. — Nuit du 9 au 10 : n'a dormi que moitié de la nuit; soir: une injection de 0 gr. 02 de pantopon sans incident.

11 *juin.* — Nuit du 10 au 11 : la malade a dormi moitié de la nuit. Journée plus calme; soir : injection d'une ampoule de 0 gr. 02.

12 *juin.* — Nuit du 11 au 12 : n'a dormi que six heures; soir : un comprimé de 0 gr. 01.

13 *juin.* — Nuit du 12 au 13 : la malade dort de 8 heures à minuit; on lui donne alors un second comprimé, et elle dort de 1 heure à 6 heures; soir : un comprimé.

14 *juin.* — Nuit du 13 au 14 : dort de 10 heures à 4 heures; soir : un comprimé.

15 *juin.* — Nuit du 14 au 15 : ne s'endort qu'à 1 heure 1 /2 après avoir pris un second comprimé; soir : deux comprimés.

16 *juin.* — Nuit du 15 au 16 bonne; soir : deux comprimés.

17 *juin.* — Nuit du 16 au 17 bonne; journée un peu agitée; soir : deux comprimés.

18 *juin.* — Nuit du 17 au 18 bonne; soir : injection d'une ampoule de 0 gr. 02, et, un peu plus tard, un comprimé.

19 *juin.* — Nuit du 18 au 19 : ne dort que six heures; journée très agitée; on donne un comprimé dans la matinée, et un comprimé dans l'après-midi; soir : malade plus calme; on donne un comprimé.

20 *juin.* — Nuit du 19 au 20 bonne, nuit suivante bonne avec un comprimé.

22 *juin.* — Suppression du pantopon, non remplacé. Nuits du 22 au 23, et du 23 au 24 bonnes. Nuit du 24 au 25 : ne s'endort qu'à 11 heures.

A partir du 24, un comprimé le soir qui assure de bonnes nuits.

*Remarques.* — La première injection seule a été suivie de vomissements. Il n'y eut ensuite aucun trouble, aucun malaise. Ici, action plus difficilement obtenue contre l'agitation et l'insomnie — quelques observations analogues permettraient de penser que l'action est relativement faible, ou plus difficilement obtenue contre l'agitation et l'insomnie des sujets présentant des troubles à caractère impulsif, des stigmates bien accusés de dégénérescence héréditaire.

## III. Affections diverses du système nerveux

### (Tabès, méningite tuberculeuse, tumeur cérébelleuse)

### OBSERVATION XXXV

La partie clinique de cette observation est le résumé d'une observation publiée par MM. P. Spillmann et M. Perrin dans la *Province médicale* du 7 octobre 1911.

CRISES GASTRIQUES TABÉTIQUES.

Mme X... 36 ans, sans profession.

Entre à l'hôpital le 2 janvier 1911.

La maladie actuelle a débuté il y a cinq ans par des crises gastriques douloureuses avec vomissements; les douleurs, très vives, duraient environ douze heures pendant lesquelles la malade ne supportait aucun aliment ni aucune boisson.

Il y a cinq mois, la malade ressentit brusquement dans son lit une douleur de la hanche droite; le lendemain elle ne put se lever et constata une tuméfaction de la hanche et de la cuisse; c'était le début d'une arthropathie.

*Etat actuel.* — Malade pâle, amaigrie et affaiblie. On constate une arthropathie indolore de la hanche droite.

*Appareil nerveux.* — Force musculaire normale; incoordination des mouvements commandés ou volontaires des membres inférieurs. Abolition des réflexes patellaire et achilléen. Anesthésie du tendon d'Achille, de la trachée, des globes oculaires, à la pression. Perte de la notion de position des membres inférieurs.

*Organes des sens.* — Inégalité pupillaire; signe d'Argyll Robertson. Sur la narine droite on constate une encoche due à une gomme de la cloison.

*Appareil digestif.* — Les digestions et les selles sont d'ordinaire normales; cependant il y a assez souvent de la constipation depuis que la malade est alitée. Les crises gastriques qui surviennent à trois ou quatre semaines d'intervalle débutent et finissent brusquement; elles sont caractérisées par des douleurs violentes avec intolérance gastrique absolue et vomissements aqueux.

*Traitement.* — La malade est soumise à un traitement mercuriel et ioduré intensif qui provoque en moins de quatre semaines :

1° La cicatrisation absolue de la lésion nasale dont il ne subsistera que l'encoche;

2° Une sédation marquée des crises douloureuses;

3° Une diminution notable de l'incoordination et de l'impotence.

Au moment des premières crises, il y a cinq ans, on avait fait des injections de morphine qui avaient bien réussi.

Au mois d'avril 1911, on fit quinze jours de suite des injections de morphine à raison de 0 gr. 01 par jour.

Le 11 juin on injecte 0 gr. 01 de morphine.

Le 12 juin il est nécessaire de faire deux injections de 0 gr. 01.

De même le 13 juin.

Le 14 juin, première injection de 0 gr. 02 de pantopon.

On fait des injections de 0 gr. 02 de pantopon chaque soir jusqu'au 19.

La malade fait elle-même la différence avec la morphine; effet peut-être un peu plus long à se produire, mais plus prolongé, moins d' « abrutissement », moins de lourdeur de tête au réveil.

Le 19, n'ayant pas de pantopon sous la main, on donne 0 gr. 50 de véronal; celui-ci ne calme pas, ne procure pas de sommeil.

La malade réclame instamment du pantopon.

Du 21 au 26, on fait une nouvelle série de six injections de 0 gr. 02 de pantopon.

L'effet est le même qu'au début.

Le 27, on reprend la morphine jusqu'au 14 juillet; elle calme bien, mais les effets secondaires sont désagréables.

En particulier on note de la constipation.

Les 14, 15 et 16, on donne une pilule de 1/2 centigramme d'héroïne, sans obtenir aucun effet.

Le 17, on reprend les injections de morphine avec les mêmes résultats.

En août on fait par jour 2 injections de 0 gr. 01 de morphine.

En septembre, 3 par jour.

En octobre et novembre jusqu'à 5.

On est revenu actuellement à 3.

Les crises gastriques sont devenues plus fréquentes.

Depuis octobre, les vomissements sont alimentaires à peu près journaliers.

Le 15 décembre on remplace l'injection de morphine du soir, par l'administration de deux comprimés de 0 gr. 01 de pantopon qui assurent une nuit tranquille.

## OBSERVATION XXXVI

*prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

### MÉNINGITE TUBERCULEUSE.

M. L... 32 ans. Entré le 27 novembre 1911.

*Antécédents familiaux.* — Mère morte à 31 ans de tuberculose.

*Antécédents personnels.* — Accès de paludisme en 1911. Blennorragie à 23 ans, suivie de cystite et de rétrécissement.

*Histoire de la maladie.* — A beaucoup maigri depuis juillet dernier; a commencé à tousser en août; expectoration abondante muco-purulente; sueurs nocturnes; fièvre vespérale.

A l'examen de l'appareil respiratoire, on trouve une induration des deux sommets.

Le malade se plaint de douleurs lombaires surtout du côté droit. Il

s'est développé une éruption de vésicules de zona à l'émergence du premier nerf lombaire gauche; irradiations douloureuses sur son trajet; il existe également des douleurs à droite.

5 *décembre.* — De la céphalée apparaît avec rachialgie, légère raideur de la nuque; état nauséeux. De nouvelles vésicules de zona se développent; agitation nocturne. L'injection de 0 gr. 01 de morphine et l'administration d'un cachet de 0 gr. 50 de véronal ne donnent pas le sommeil.

Les jours suivants, les douleurs de tête augmentent d'intensité ainsi que les douleurs du côté de la colonne vertébrale. Vomissements quotidiens.

On fait deux jours de suite une injection de 0 gr. 02 de pantopon associée à 0 gr. 50 de véronal, qui calme bien la céphalée et qui procure le sommeil.

11 *décembre.* — On fait une ponction lombaire qui est suivie d'une crise convulsive.

12 *décembre.* — Exacerbation de la céphalée. Insomnie durant toute la nuit, malgré deux injections de 0 gr. 01 de morphine.

13 *décembre.* — L'insomnie persiste. Vomissements, vertiges.

15 *décembre.* — On fait, depuis le 12, deux à trois injections de 0 gr. 01 de morphine chaque jour. Le soulagement est peu appréciable.

## OBSERVATION XXXVII

*prise dans le service de M. le professeur Schmilt.*

TUMEUR CÉRÉBELLEUSE.

Mme A. L... 32 ans, sans profession.

Entre à l'hôpital le 6 octobre 1911.

*Antécédents personnels.* — Lors de sa dernière grossesse, elle a eu de l'albumine pendant les quatre derniers mois. Depuis six ans, elle a noté une certaine difficulté des nouvements de la jambe et du bras droits.

*Etat actuel.* — Légère paralysie faciale gauche; inégalité pupillaire; un peu de contracture du bras droit, diminution de la sensibilité.

La jambe droite présente de l'exagération du réflexe rotulien, de la trépidation épileptoïde; diminution de la sensibilité à partir du genou. Hésitation de la parole, vertiges, étourdissements, céphalée pendant la journée; elle est très intense et localisée à la région frontale. Rien à noter aux autres appareils.

5 *novembre.* — Diminution de la force dans la main gauche, fourmillements dans les doigts; sensation de froid.

8 *novembre.* — Céphalée plus intense qu'auparavant.

12 *novembre.* — Vertiges, bourdonnements d'oreilles.

27 *novembre.* — Troubles plus accusés de la démarche et de la sensibilité.

29 *novembre.* — State papillaire; on fait une ponction lombaire. La céphalée s'améliore. Les vertiges et les troubles de la démarche persistent.

*Traitement.* — On pratique tous les jours des injections de 5 centimètres cubes de cacodylate iodo-hydrargyrique.

A deux reprises différentes, alors que la céphalée était particulièrement intense, on fait une injection de 0 gr. 02 de pantopon. La malade est bien soulagée et passe chaque fois une nuit tranquille.

## IV. États Post-opératoires

Les observations XXXVIII à LV ont été recueillies dans le service de M. le Professeur Gross avec le concours de mon ami le Dr Vaivrand, interne.

### OBSERVATION XXXVIII

FIBROME UTÉRIN ET PYOSALPINX GAUCHE — HYSTÉRECTOMIE SUSVAGINALE

Mme H..., 47 ans, sans profession. — Depuis deux ans, la malade a des douleurs abdominales; ses règles sont douloureuses; elle a des pertes blanches dans l'intervalle des époques depuis plus de dix ans.

Il y a deux mois environ, la malade aurait eu une violente douleur dans la fosse iliaque gauche; après trois semaines de repos au lit, les douleurs disparurent. Malade habituellement constipée, éprouve des douleurs vives en allant à la garde-robe, s'irradiant dans les cuisses et dans tout le pelvis.

A son entrée, le 11 avril, ventre ballonné; elle n'est pas allée à la selle depuis six jours. Un purgatif salin est administré. Le 12 avril, le ventre est moins ballonné. La fosse iliaque gauche est un peu douloureuse à la palpation; la paroi abdominale est contracturée à gauche. Au toucher, on sent un col dur situé en arrière; le corps de l'utérus est augmenté de volume. Le cul-de-sac latéral droit est rempli par une grosse masse du volume du poing qui semble se continuer avec l'utérus. Ce dernier est fixé. Injections chaudes matin et soir; lavements purgatifs les jours suivants.

*Intervention.* — Anesthésie au chloroforme; laparatomie sous-ombilicale. Ablation d'un pyosalpinx adhérent aux anses intestinales et à la fosse iliaque gauche. Hystérectomie susvaginale. Deux gros drains sont placés dans le Douglas, ainsi qu'une mèche; péritonisation au moyen d'une anse de côlon pelvien. Une mèche est placée en avant, à la partie inférieure de la plaie abdominale. Suture de la paroi par deux plans au catgut; fermeture de la peau par un plan au crin de Florence. Durée : une heure trois quarts. Pansement stérile; bandage de corps; après l'intervention, injection d'huile camphrée; dans la soirée, la malade a des vomissements.

Une injection de pantopon est faite à 7 heures du soir; à 8 heures, la malade a de nouveaux vomissements. L'interne de service, appelé, prescrit une injection de morphine.

Le lendemain, l'état général est satisfaisant; la malade a des urines chargées. Dans la soirée, elle se plaint de douleurs abdominales, mais n'a

plus de vomissements. Une injection de pantopon est faite à 4 heures du soir. A 6 heures, la malade a encore de vives douleurs; une nouvelle injection de morphine est faite. Le lendemain, les douleurs ont presque disparu; le ventre est souple, il n'y a plus de vomissements, mais la malade n'a eu ni selles, ni gaz. Une grande canule de Plombières est introduite dans le rectum, mais ne donne aucun résultat. Le même jour, 0 gr. 02 de pantopon le soir; les injections de pantopon sont continuées pendant quatre jours.

La malade a des selles et des gaz, grâce à des lavements et à l'administration de calomel.

Les suites opératoires se font normalement, et le 14 mai la malade quitte l'hôpital.

## OBSERVATION XXXIX

### MÉTRITE CHRONIQUE — SCLÉROSE UTÉRINE (HYSTÉRECTOMIE)

Mme B..., 32 ans, ouvrière tisserande. Entrée le 10 avril 1911. Réglée à 11 ans, règles douloureuses, irrégulières. A toujours perdu en blanc dans l'intervalle des époques.

La malade est déjà venue à l'hôpital il y a trois ans. Un traitement médical a été institué. Depuis deux ans, la malade a des douleurs de la région utéro-annexielle avec irradiations lombaires et dans les cuisses. Au toucher, l'utérus est gros; le col est déchiré. Suintement blanc jaunâtre par l'orifice utérin. Appétit diminué, douleurs en allant à la garde-robe; constipation habituelle; urines claires et abondantes.

Le 19 avril, intervention: anesthésie au chloroforme; hystérectomie abdominale totale; ovariotomie double. Drainage du cul-de-sac de Douglas avec un drain en caoutchouc. Fermeture de la paroi sans drainage.

Le soir de l'opération, on fait une injection d'huile camphrée, et une injection de 0 gr. 02 de pantopon. La malade n'a pas eu de vomissements, mais quelques nausées dans l'après-midi. La nuit est relativement calme; la malade se plaint seulement de quelques tiraillements dans le pelvis; elle a eu des gaz.

Le lendemain, dans l'après-midi, nouvelle injection de pantopon (0 gr. 02); troisième injection le soir. Les injections sont continuées pendant cinq jours à raison d'une par jour.

La malade n'ayant pas eu de selle spontanée, le quatrième jour, au matin, on administre un lavement. Les urines ont toujours été normales. Dès lors, les suites opératoires ne présentent rien de particulier. Le drainage du Douglas est enlevé le huitième jour, et le 1er mai la malade quitte l'hôpital, guérie.

## OBSERVATION XL

### FIBROME UTÉRIN (HYSTÉRECTOMIE SUSVAGINALE)

Mlle A..., 43 ans, ouvrière d'usine. Entrée le 24 mai. Pas d'antécédents pathologiques. Réglée à 16 ans.

Le début de la maladie actuelle remonte à quatre ou cinq ans. A partir de ce moment, la malade a vu son ventre grossir. Elle éprouve quelques

douleurs au niveau de la région lombaire avec irradiations dans les cuisses. A la palpation de l'abdomen, on sent dans la région suspubienne une tumeur dure, lobulée, du volume d'une tête de fœtus. Le toucher vaginal permet de constater un col pas très volumineux, mais dur. Dans le cul-de-sac de Douglas, on sent une tumeur arrondie du volume d'un œuf de pigeon, lisse à sa surface, qui fait corps avec la tumeur constatée à la palpation de l'abdomen.

La malade a un appétit diminué, surtout depuis quatre semaines. A toujours été constipée, ne va à la selle que par lavements ou purgations; elle se plaint également d'uriner parfois involontairement. Les urines sont abondantes, sans sucre ni albumine.

Le 7 juin, hystérectomie; anesthésie à l'éther; ablation susvaginale d'un fibrome bilobé constitué par une masse principale médiane plus grosse que les deux poings, et une autre masse de dimensions moindres occupant le cul-de-sac de Douglas. L'ablation est relativement facile. Après cautérisation de l'orifice utérin, et fermeture du col à son niveau, la péritonisation est faite sans drainage. Fermeture du ventre par deux plans au catgut et de la peau au crin de Florence. Pansement ouaté, légèrement compressif.

Le soir de l'opération, la malade a quelques douleurs dans le pelvis, avec irradiations dans la jambe droite; injection de 0 gr. 02 de pantopon; le lendemain, décharge urinaire normale; injections de pantopon continuées pendant cinq jours. Le quatrième jour, la malade a une selle à la suite d'un lavement.

La malade sort de l'hôpital le 30 juin.

## OBSERVATION XLI

### MÉTRITE CHRONIQUE DU COL (OPÉRATION DE SCHRŒDER)

Mme B..., 44 ans, sans profession, mariée depuis treize ans. Quatre enfants bien portants. Réglée à 14 ans; règles irrégulières de cinq jours de durée. Poussée de salpingite du côté gauche il y a huit mois. Perd abondamment en blanc jaunâtre depuis un an. Utérus peu volumineux, mobile. Col gros et ulcéré; constipation habituelle, urines normales.

10 *mai*. — Intervention sous chloroforme; amputation du col (procédé de Schrœder). Une compresse stérile est laissée dans le vagin après injection de formol.

Le soir de l'opération, une injection de 0 gr. 02 de pantopon est faite à la malade. Nouvelle injection le lendemain soir, parce que la malade se plaint de quelques douleurs.

Les nuits sont calmes, la malade ne souffre pas.

Les suites opératoires sont normales. Un lavement est donné le quatrième jour.

## OBSERVATION XLII

### KYSTE DE L'OVAIRE (OVARIOTOMIE)

Mme G..., 36 ans, sans profession.

En novembre 1909, la malade fait une chute dans l'escalier de sa

cave. A partir de ce moment, son attention est attirée du côté de son abdomen qui lui semble gros et qui est douloureux. En octobre dernier, la malade aurait eu des métrorragies abondantes; elles auraient duré environ deux mois.

A la suite de ces pertes, elle aurait eu de la gêne de la marche et éprouvé une sensation de pesanteur au niveau du pelvis. Actuellement, le ventre est très augmenté de volume, globuleux, tendu, occupé par une masse qui remonte à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic; mat à la percussion, sonore à la région épigastrique et dans les flancs. Pas de circulation collatérale; ventre uniformément résistant; pas de flot; œdème de la grande lèvre gauche. Léger œdème et quelques douleurs au niveau des membres inférieurs; au toucher, col dur, déchirures latérales; utérus non augmenté de volume et mobile. On sent, dans le cul-de-sac latéral droit, une tuméfaction résistante correspondant à la tumeur constatée au palper abdominal.

*Intervention le* 12 *mai.* — Anesthésie à l'éther. Ovariotomie gauche. Incision médiane. Ablation d'une poche kystique contenant 9 litres de liquide noirâtre et légèrement sirupeux. Il s'agit d'un kyste multiloculaire à cinq poches. Section du pédicule entre deux pinces; ligatures, sutures, pansement.

Le soir de l'opération, la malade se plaint de quelques douleurs abdominales; elle a du hoquet. Une injection de 0 gr. 02 de pantopon à 5 heures; les douleurs diminuent, le hoquet persiste. Nouvelle injection à 7 heures du soir; le hoquet cesse. Le lendemain de l'opération, la malade a des urines abondantes; elle a des gaz. État général satisfaisant. Une injection de pantopon est faite tous les soirs pendant cinq jours. Dès lors, les suites opératoires sont normales.

La malade sort de l'hôpital le 6 juin.

## OBSERVATION XLIII

### KYSTE DE L'OVAIRE; ASCITE; OVARIOTOMIE DOUBLE

Mme B..., 46 ans, bobineuse. Entrée le 25 avril. N'est plus réglée depuis un an. Depuis cette date, le ventre a augmenté de volume. Douleurs lombaires avec irradiations dans les cuisses; constipation habituelle; urines normales.

Le ventre est volumineux; ascite. On sent, à la palpation, une tumeur volumineuse à la partie droite de l'abdomen. Au toucher, le col est long et dur, déchirures transversales, utérus petit et mobile, culs-de-sac remplis, sensation de rénitence à leur niveau.

Le 29 mars, l'ascite est ponctionnée; on retire par la paracentèse, 8 litres de liquide jaune-citron.

1er *mai.* — Intervention — Laparotomie — Ovariotomie double. Anesthésie à l'éther. A l'ouverture du ventre, il s'écoule une notable quantité de liquide d'ascite. Au niveau de la partie droite de l'abdomen, on constate un gros kyste multiloculaire, adhérent à une anse intestinale. Désinsertion de la tumeur; ligature du pédicule; section, ablation, hémostase. Dans le cul-de-sac de Douglas, on trouve un second kiste de l'ovaire gauche. Enucléation facile; ligature du pédicule, section, ablation.

Fermeture du ventre après tamponnement de la cavité abdominale; suture de la peau; pansement.

Injection d'huile camphrée immédiatement après l'opération. Dans l'après-midi, la malade a quelques nausées sans vomissements; une injection de 0 gr. 02 de pantopon les calme. Le soir, nouvelle injection d'huile camphrée et nouvelle injection de pantopon.

Le lendemain la malade a des urines normales; elle a eu des gaz. Injection de pantopon (0 gr. 02) dans la soirée.

Les injections sont continuées pendant cinq jours.

La malade sort de l'hôpital le 10 mai.

## OBSERVATION XLIV

*Résumé de l'observation présentée à la Société de médecine de Nancy, à la séance du* 14 *juin* 1911, *par MM. Hoche, Binet et Vaivrand.*

### TUMEUR SOLIDE DE L'OVAIRE; PANCRÉATITE; OVARIOTOMIE

Mme T..., 56 ans, sans profession. Entrée le 27 mai 1911. Pas de leucorrhée intermenstruelle; ménopause à 57 ans. N'a jamais eu d'enfant ni d'avortement. Crise de coliques hépatiques sans ictère, il y a douze ans. Depuis deux ans, la malade a des troubles digestifs. Appétit diminué, lenteur de la digestion, selles irrégulières, constipation alternant avec de la diarrée. Pas de vomissements.

Le 25 mai, la malade aurait eu au cours de l'après-midi une douleur vive dans tout l'abdomen. Au bout de quelques heures, elle se serait calmée. La malade, obligée de s'aliter aurait eu quelques vomissements bilieux.

Le 26 mai, la malade entre au service de M. le professeur Spillmann. Femme non amaigrie, présente un ventre très ballonné; la malade dit avoir eu, la veille, une douleur surtout intense au niveau de la région épigastrique.

Le ventre est globuleux, ne présente aucune circulation collatérale. A la percussion il y a une zone de matité assez étendue dans la fosse iliaque droite. Submatité dans les flancs, sonorité exagérée dans la région épigastrique. A la palpation, on sent une tumeur dure et tendue, lobulée, occupant la partie externe de l'hypochondre droit. Au toucher, utérus mobile; rien dans les culs-de-sac. La malade a des vomissements bilieux. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. Depuis la veille, elle dit n'avoir eu ni selle ni gaz. La langue est saburrale, le facies grippé; pouls à 130; 36° 2 de température.

En présence de ces symptômes, on porte le diagnostic d'occlusion intestinale due probablement à la compression des anses intestinales par une tumeur de l'ovaire droit.

La malade est envoyée au service de M. le professeur Gross où elle est opérée d'urgence à 3 heures de l'après-midi.

Laparotomie sous-ombilicale sous chloroforme.

A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule une quantité assez notable de liquide ascitique de coloration rougeâtre. Sur l'épiploon, on remarque aussitôt un grand nombre de petites taches blanchâtres de la dimension d'un grain de mil. Au niveau du cul-de-sac de Douglas, on trouve une tumeur du volume des deux poings correspondant à l'ovaire droit. Enucléation facile après ligature et section du pédicule. Les anses intestinales sont

vides et aplaties. La cavité abdominale est ensuite épongée; un drain est placé à la partie inférieure de l'incision abdominale; sutures; pansements. Le soir de l'opération : pouls, 120; température, 37°5. La malade n'a ni gaz ni selles. Elle a quelques vomissements bilieux; injection d'huile camphrée; injection de 0 gr. 02 de pantopon sans résultat. Le 28, un lavement est donné à la malade sans résultat. Canule de Plombières dans le rectum. A midi, la malade a eu des gaz, et a une selle peu abondante. Pouls à 140. Température 37°4. Les vomissements bilieux continuent; urines claires 200 grammes; injection d'huile camphrée; on donne de la glace à sucer, potion de Rivierre. Nouvelle injection de pantopon dans l'après-midi. Le soir : température 38°8. Pouls petit à 130. Le facies est grippé.

Le 29 mai, le pansement est changé; un peu de liquide d'ascite a imbibé les compresses. Par l'aspiration, on retire 25 grammes de liquide sanguinolent. Le ventre est gros, tendu et douloureux. Facies plus altéré que la veille; pouls 140; température matin : 38°4; température soir : 39°2. Urines claires 800 grammes. La malade a des vomissements noirâtres. Trois injections de pantopon sont faites dans la journée ainsi qu'une injection d'huile camphrée toutes les deux heures, et 500 grammes de sérum artificiel. La malade continue à vomir jusqu'au lendemain matin 30 mai; mort à 2 h. 1 /2 du matin.

L'autopsie révèle l'existence d'une pancréatite et de taches de stéatonécrose sur l'épiploon.

## OBSERVATION XLV

### KYSTE DE L'OVAIRE (OVARIOTOMIE)

Mme S..., 34 ans, cultivatrice. Entrée le 10 mai 1911. Soignée il y a un an pour grippe, son médecin aurait déjà constaté que son ventre était volumineux, mais, c'est seulement il y a quinze jours, qu'ayant eu des douleurs abdominales pendant et après la dernière période menstruelle, elle se décide à entrer à l'hôpital. La malade a un bon état général, son ventre est volumineux; régulièrement augmente de volume; aucune circulation collatérale. La tumeur médiane qui remonte jusqu'à quatre travers de doigt au-dessous de l'appendice xyphoïde présente une matité à concavité inférieure. La région épigastrique est sonore; on constate également de la sonorité dans les flancs.

Tumeur molle, élastique, renitente à la palpation.

On ne note pas de phénomène de flot.

Les selles ont toujours été régulières.

Le 18 mai intervention; anesthésie au chloroforme; laparotomie médiane; ablation d'un kyste non adhérent, renfermant environ huit litres de liquide citron. L'ovaire droit est normal; après toilette du péritoine le ventre est fermé sans drainage. Bandage de corps. Injection d'huile camphrée immédiatement après l'opération. Le soir, la malade a des tiraillements au niveau du pelvis; on fait une injection de 0 gr. 01 de morphine. La malade est calmée; passe la nuit dans de bonnes conditions. Le lendemain soir, la malade n'a pas encore uriné; on la sonde, et on retire environ 250 grammes d'urines claires. Une injection de pantopon est alors pratiquée. Le surlendemain la malade a uriné spontanément; elle a des gaz, et elle demande une injection de pantopon pour passer une nuit calme. Selle spontanée le quatrième jour; les injections de pantopon sont continuées pendant cinq jours (0 gr. 02 tous les soirs). Dès lors, les suites opératoires s'effectuent normalement. La malade sort de l'hôpital le 13 juin complètement guérie.

## OBSERVATION XLVI

### NÉOPLASME DU COL UTÉRIN (CURETTAGE).

Mme V..., brodeuse, 29 ans. Entrée le 22 mai 1911. Réglée à 16 ans, irrégulièrement; règles peu abondantes, pertes blanches intermenstruelles. Depuis un an, la malade a des métrorragies; elle éprouve des douleurs dans la région lombaire, avec irradiations dans la région fessière, le périnée et au niveau des cuisses. La malade a maigri surtout depuis trois mois. Elle a un facies décoloré; son appétit est diminué; constipation habituelle. Au toucher on sent un col ulcéré, gros et friable; le contact des doigts explorateurs fait saigner la surface bourgeonnante du col. La surface bourgeonante du col envahit les culs-de-sac latéraux et antérieurs.

Le 26 mai; curettage sans anesthésie au chloroforme. Après injection vaginale, les bourgeons néoplasiques sont enlevés à la curette; la partie antérieure du col est complètement abrasée. Les bourgeons siégeant sur les parties latérales sont détachées après une nouvelle injection et assèchement de la surface cruentée, on pratique une cautérisation au thermo-cautère. Pansement à la gaze iodoformée. Quatre mèches sont laissées à demeure dans le vagin. Une injection d'huile camphrée le soir de l'opération; la malade n'a pas eu de vomissements. Elle se plaint de douleurs dans le pelvis. On fait une injection de 0 gr. 01 de morphine; quelques heures après, les douleurs étant aussi violentes, on fait une injection de 0 gr. 02 de pantopon. A la suite de cette deuxième injection, les douleurs sont un peu calmées, et la nuit se passe dans des conditions assez favorables. Le lendemain, la malade dit avoir eu des gaz. Dans l'après-midi, nouvelles douleurs; une injection de morphine est encore faite sans résultat. Dès lors, on pratique deux injections de pantopon tous les jours; les douleurs sont calmées. Le onzième jour après cette opération palliative dont les suites ont été normales, la malade sort de l'hôpital. On lui prescrit un traitement général, des injections vaginales deux fois par jour, et on lui conseille de continuer les injections de pantopon qui l'avaient bien calmée.

## OBSERVATION XLVII

### ENDOMÉTRITE HÉMORRAGIQUE POST ABORTUM (CURETTAGE)

Mme B..., 37 ans, journalière. Entrée le 12 juin 1911.

Fièvre typhoïde à 11 ans. Grossesse il y a deux ans, avec complication d'albuminurie. Réglée à 17 ans, très régulièrement, mais peu abondamment. Elle aurait eu une fausse couche de quatre semaines il y a un mois.

Depuis cette époque, la malade a des métrorragies continuelles, mais sans douleurs. Au toucher, col gros, déchiré.

Écoulement de liquide sanguinolent par l'orifice utérin.

Le 14 juin, curettage sans chloroforme.

Le soir de l'opération la malade se plaint de quelques douleurs. On fait une injection de 0 gr. 02 de pantopon.

La malade a une nuit relativement calme; elle n'a pas vomi, elle a eu des gaz. Le lendemain, nouvelle injection de 0 gr. 02 de pantopon dans la soirée. Décharge urinaire normale. Le troisième jour, la malade a une selle spontanée. Dès lors, les suites opératoires sont normales.

La malade quitte l'hôpital le 23 juin, guérie.

## OBSERVATION XLVIII

### RUPTURE DE GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE.

Mme R... 33 ans, couturière; entre à l'hôpital le 19 février 1911, avec des signes d'hémorragie interne; ballonnement du ventre, pouls rapide; vomissements bilieux.

La malade qui a toujours été bien portante, a eu trois enfants; accouchements normaux sans complications. Depuis le mois de décembre dernier, suppression des règles. Sensation de fatigue avec des douleurs abdominales assez mal localisées.

Elle a peu d'appétit; a eu à plusieurs reprises des vomissements; son caractère est devenu irritable.

Le 17 février à 4 heures 1/2 de l'après-midi, à la suite d'un effort, la malade éprouve des douleurs intolérables dans la fosse iliaque gauche. Ces douleurs, accompagnées de vomissements, obligent la malade à garder le lit; devant l'aggravation des symptômes généraux un médecin appelé envoie la malade d'urgence à l'hôpital.

Le 19 février, à 1 heure de l'après-midi, nous trouvons la malade pâle, facies péritonéal, ventre ballonné, sonore à la percussion sauf au niveau de la fosse iliaque gauche, où on perçoit de la matité. La malade a la langue sèche, et des envies fréquentes de vomir; refroidissement des extrémités, soif très vive.

Au toucher vaginal, col déchiré, gros, un peu ramolli;

Le corps utérin augmente de volume, est mobile.

Le cul de sac latéral gauche est un peu empâté, sensible à la pression. La malade dit avoir perdu un peu de sang par le vagin depuis la veille.

Température : 37°8. Pouls : 140. On intervient à 3 heures de l'après-midi. Laparotomie médiane.

Ventre rempli de sang et de caillots. Au niveau de la corne gauche de l'utérus, on trouve une trompe rompue.

Ligature et section. Ablation des caillots abondants au niveau du petit bassin.

Le ventre est refermé par deux plans de sutures au catgut et un plan de sutures au crin (peau) sans drainage.

Pouls 150, petit, rapide, dépressible. Une injection d'huile camphrée est faite, ainsi que 500 grammes de sérum artificiel.

Deux heures après l'opération, le pouls est à 120, mieux frappé; le nez est chaud, le facies moins grippé.

La malade a un léger vomissement de bile.

On fait une injection de 0 gr. 02 de pantopon. Dans la soirée, nouvelle injection d'huile camphrée, nouvelle injection de sérum artificiel.

A 9 heures du soir, nouvelle injection de 0 gr. 02 de pantopon.

Le lendemain, bon état général, urines abondantes, la malade a eu des gaz. Pendant six jours, tous les soirs, une injection de 0 gr. 02 de pantopon est pratiquée.

Le cinquième jour, la malade a une selle spontanée.

Les autres suites opératoires sont normales.

Vingt-six jours après son entrée à l'hôpital, la malade quitte le service complètement guérie.

## OBSERVATION XLIX

### HÉMATOCÈLE PELVIENNE.

Mme P... 34 ans, cultivatrice.

N'a jamais été malade; mariée depuis cinq ans; un enfant vivant. Règles abondantes non douloureuses.

Souffre de la région pelvienne depuis deux mois; n'a plus vu ses règles depuis le mois de janvier. Aurait eu un écoulement sanguin par la vulve depuis quelques jours. Habituellement constipée.

La malade garde le lit depuis trois mois — aurait eu des douleurs dans les fosses iliaques avec irradiation dans les régions lombaires et les cuisses. Aurait eu des vomissements avec céphalées et température 38° et 39° tous les soirs.

*État actuel.* — Malade non amaigrie. Ventre légèrement ballonné. Au niveau des fosses iliaques on constate une matité développée, surtout à droite. Ventre résistant à la palpation. Au toucher, col dur, utérus fixe, légèrement dévié à gauche et augmentant de volume. Par le palper bimanuel on sent au niveau du cul de sac latéral droit, une masse dure arrondie en situation haute, correspondant à la zone de matité observée à la paroi. Le reste du ventre est souple.

Le 8 mai, intervention; incision médiane sous-ombilicale, au niveau de la fosse iliaque droite, on trouve une grosse poche remplie de caillots du volume de deux poings.

Cette poche adhère en avant à l'épiploon, en arrière à une anse grêle. La paroi de la poche est laissée adhérente à l'intestin sur une étendue de deux centimètres.

Hémostase, section du pédicule de la trompe droite entre deux pinces. Une mèche stérile est laissée au contact de l'intestin. Fermeture du ventre; suture de la peau; pansement; bandage de corps.

Le soir de l'opération, une injection d'huile camphrée est faite ainsi que 500 grammes de sérum artificiel.

La malade a quelques douleurs; 0 gr. 02 de pantopon; nuit bonne; les douleurs ont disparu.

Suites normales. Injection de pantopon pendant trois jours chaque soir, avec le même résultat. Le quatrième jour la malade va à la selle par lavement.

Dès lors suites normales. La malade sort de l'hôpital le 4 juin, guérie.

## OBSERVATION L

### HERNIE CRURALE ÉTRANGLÉE (CURE RADICALE).

Mme R... 44 ans, journalière. Entrée le 2 juin.

Femme obèse depuis l'âge de 35 ans; porteuse d'une hernie crurale du côté droit depuis 6 à 8 ans. Le 2 juin à 8 heures 1/2 du soir, après un effort, la malade a une douleur vive au niveau de sa hernie; elle constate au pli inguino-crural une grosseur du volume d'un œuf de pigeon qu'elle ne peut arriver à rentrer elle-même.

Dans la nuit, la malade a des douleurs qui l'empêchent de dormir; elle a deux vomissements bilieux; son ventre est ballonné; il y a arrêt complet des matières et des gaz.

Le lendemain à 8 heures du matin, la malade entre à l'hôpital où elle est opérée d'urgence; le sac renferme une anse grêle congestionnée, avec un peu de liquide séro-hématique.

Après débridement de l'anneau et résection d'un fragment d'épiploon adhérent à la paroi du sac, après ligature et section du pédicule, l'anneau crural est fermé. Après fermeture de la plaie opératoire sans drainage, un pansement est appliqué, la cuisse maintenue en légère flexion sur le ventre.

Le soir, température 37°4; pouls régulier et égal; la malade se plaint de quelques douleurs au niveau de la région opérée; quelques nausées dans l'après-midi. Une injection de 0 gr. 02 de pantopon est pratiquée. Le lendemain matin la malade a eu des gaz; elle a une décharge urinaire abondante; on continue le pantopon pendant trois jours. Le troisième jour, au matin, la malade a une selle spontanée; dès lors suites opératoires normales. La malade sort de l'hôpital le 24 juin.

## OBSERVATION LI

### HERNIE OMBILICALE (CURE RADICALE).

Mme C... 41 ans, cultivatrice. Entrée le 1er mai.

N'a jamais été malade; femme obèse, de tempérament sanguin, porteuse d'une volumineuse hernie ombilicale de la grosseur des deux poings, apparue depuis deux ans, et qui tend à augmenter de plus en plus de volume. La hernie est mate à la percussion; il y a trois semaines, la malade aurait présenté quelques douleurs au niveau de sa hernie; elle aurait eu quelques vomissements. Le 4 mai, cure radicale.

Résection d'une masse d'épiploon de 750 grammes; réfection de la paroi; fermeture de la peau au crin de Florence.

Un drain de caoutchouc est laissé à la partie inférieure de l'incision. Bandage de corps.

Le soir de l'opération, la malade a une légère élévation de température : 37°9. Quelques douleurs au niveau de la plaie opératoire; injection de 0 gr. 02 de pantopon.

Les douleurs disparaissent. La malade a une sensation de bien-être manifeste après son injection; elle avait eu quelques nausées et quelques vomissements qui disparaissent après l'injection. Décharge urinaire normale le lendemain de l'opération; selle spontanée le troisième jour. Les injections de pantopon sont continuées cinq jours.

## OBSERVATION LII

### ÉVENTRATION.

Mme P... 52 ans, ouvrière d'usine. Entrée le 16 mai 1911.

Les règles ont toujours été abondantes, de cinq jours de durée.

Pertes jaunâtres dans l'intervalle.

En mars 1907 la malade se plaint de douleurs dans le pelvis avec sensation de pesanteur abdominale. Constipation et ténesme rectal. Soumise à un traitement médical, les symptômes douloureux persistent.

En août 1907, la malade entre au service de M. le professeur Weiss, où M. le professeur agrégé Michel lui fait une hystérectomie totale. En novembre de la même année, la malade s'aperçoit d'une hernie de la grosseur d'un œuf de pigeon, développée au niveau de la cicatrice de la laparotomie.

Cette hernie est particulièrement visible, lorsque la malade tousse ou fait un effort. Depuis ce moment, la grosseur constatée n'a fait qu'augmenter; le port d'une ceinture est devenue actuellement inefficace, la tumeur n'étant plus maintenue.

La tumeur a actuellement le volume de deux poings; elle siège entre l'ombilic et le pubis. La tumeur est facilement réductible, et donne lieu pendant les manœuvres de réduction à la production de gargouillements. Lorsque la tumeur est réduite, on sent le bord des muscles droits très écartés l'un de l'autre.

L'état général de la malade est satisfaisant.

Opération le 20 mai. Anesthésie au chloroforme. Incision sur la ligne médiane; résection d'une partie de l'épiploon hernié. Suture. Réunion de la peau au crin de Florence sans drainage. Pansement à la gaze stérile. Bandage de corps. Soir : température 37°5. Pouls 82.

On fait une injection de 0 gr. 02 de pantopon.

Les jours suivants, pendant quatre jours, nouvelles injections de 0 gr. 02 de pantopon. Le cinquième jour, la malade a une selle spontanée. Suites opératoires habituelles, sans complications. Sort de l'hôpital le 7 juin.

## OBSERVATION LIII

### GROSSESSE — KYSTE VULVAIRE (EXTIRPATION)

Mme G..., 23 ans, sans profession. Entrée le 2 mai à l'hôpital.

Jamais de maladie antérieure. Pas de grossesse antérieure. La grossesse actuelle date de 8 mois.

On constate, au niveau de la grande lèvre droite, une tumeur ovoïde du volume d'un œuf de poule, lisse et arrondie, légèrement douloureuse à la palpation. On pratique l'ablation de cette tumeur. Pansement à la gaze iodoformée. Le soir de l'opération, la malade présente des vomissements bilieux; injection de 0 gr. 02 de pantopon. Le lendemain, la malade se plaint de douleurs vives au niveau de l'abdomen; lavement laudanisé; trois injections de pantopon dans la journée. Malgré le pantopon, les douleurs persistent. On fait une injection de morphine qui semble calmer définitivement.

Les deux jours suivants, la malade présente encore des douleurs, mais n'a plus de vomissements. On fait des injections de pantopon qui ne donnent aucun résultat. Nouvelle injection de morphine. Le 6 mai, elle est envoyée à la Maternité, par crainte d'un accouchement prématuré.

## OBSERVATION LIV

### NÉOPLASME DU SEIN — EXTIRPATION — CURAGE DE L'AISSELLE

Mme V..., 62 ans, ménagère. Entrée le 8 mai 1911. En février 1911, la malade s'aperçoit d'une petite tumeur de la grosseur d'une noix, dure et indolore à la partie interne du sein gauche. La tumeur a augmenté de volume, et, depuis trois semaines, elle éprouve quelques douleurs à son niveau et au niveau du bras.

A la partie interne du sein gauche, on constate une tuméfaction irrégulière. A ce niveau, la peau est légèrement rougeâtre; le sein, un peu augmenté de volume, présente, à sa surface, quelques veinosités bleuâtres. A la palpation, on sent une tumeur dure, indolore. A son niveau, la peau est adhérente; le mamelon n'est pas déprimé, mais légèrement attiré du côté de la tumeur. Au niveau du creux axillaire, on constate quatre ou cinq ganglions hypertrophiés et mobiles comme la tumeur.

Le 9 mai, ablation du sein gauche et des ganglions du creux de l'aisselle; hémostase. Fermeture de la plaie opératoire au crin; pansement, bandage de corps fixant le bras à angle droit.

Le soir de l'opération, la malade a un vomissement et quelques douleurs au niveau du sein amputé.

Injection de 0 gr. 02 de pantopon; résultat satisfaisant; bonne nuit. Le lendemain, la malade a une selle spontanée; plus de vomissements. Pendant quatre jours, la malade demande une injection de pantopon pour passer une nuit tranquille.

Suites normales. La malade sort de l'hôpital le 4 juin.

## OBSERVATION LV

### NÉPHROPTOSE (NÉPHROPEXIE)

Mme B..., 27 ans, ménagère. — Entrée le 25 avril 1911.

Il y a sept ans, la malade est venue au service pour rein mobile. Une néphropexie du côté droit aurait été faite à cette époque. Depuis lors, la malade ne se sentait aucune douleur, lorsqu'il y a six mois, elle a éprouvé de vives douleurs dans le flanc droit, avec irradiations à l'hypogastre.

Depuis ce moment, la malade a des douleurs continues avec exacerbation à certains jours, plus marquées quand la malade est debout.

Il y a cinq semaines, la douleur a été très violente à la suite d'un effort. La malade a éprouvé une sensation d'arrachement dans le flanc droit et la région lombaire du même côté. Depuis, elle a été obligée de garder le lit. A l'inspection de la région douloureuse, on constate en arrière l'ancienne cicatrice de la néphropexie, et une légère scoliose dorsale à convexité droite. Au palper bimanuel, on arrive à sentir très nettement le rein du côté droit. Il est douloureux à la palpation, semble augmenté légèrement de volume, et peut être sorti de sa loge du rein pour être mobilisé jusqu'au niveau de la crête iliaque.

Le rein du côté opposé est dans sa loge et normal.

Les urines de la malade sont quelquefois troubles, surtout au moment des crises. Parfois, la malade a de la rétention urinaire pendant un jour,

avec douleurs, suivie de débâcle urinaire (polyurie claire). L'appétit est un peu diminué. Constipation habituelle; selles tous les trois ou quatre jours.

18 *mai.* — Intervention. Anesthésie au chloroforme. Néphropexie; fixation du rein à la 12e côte; fermeture de la plaie opératoire sans drainage; pansement ouaté légèrement compressif. Injection de 0 gr. 02 de pantopon le soir de l'opération. La malade n'a pas eu de vomissements, mais se plaint de douleurs au niveau de son rein fixé. Le lendemain, nouvelle injection de 0 gr. 02 de pantopon. La malade a 600 grammes d'urine claire. Le troisième jour, la malade a une selle spontanée.

Suites normales, sauf quelques douleurs dans les huit jours qui suivent, calmées par une injection de pantopon.

Sort de l'hôpital le 25 juin.

## OBSERVATIONS LVI A LIX

*Dues à l'obligeance de M. le professeur agrégé G. Gross.*

### OPÉRÉES

Chez quatre opérées : deux hystérectomies pour fibromes, une salpingectomie pour double salpingite suppurée; une hernie crurale double. Au lieu de donner de la morphine pour soulager les malades le jour de l'opération, on donne 0 gr. 01 de pantopon en comprimé. Chez les quatre malades, les douleurs furent très atténuées, et la première nuit après l'opération fut satisfaisante; elles purent dormir.

Les vomissements postchloroformiques ne furent pas très violents chez les opérées; ils cessèrent dès le premier soir.

## V. Troubles de l'appareil respiratoire

### (Bronchite aiguë, crises d'asthme, tuberculose pulmonaire, laryngite tuberculeuse)

### OBSERVATION LX

*due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Perrin.*

BRONCHITE AIGUE

Homme de 59 ans atteint de bronchite aiguë banale avec quinte de toux violentes.

Il y a quinze ans et douze ans, il a eu des bronchites analogues très soulagées à la période initiale par des pilules d'extrait d'opium.

Cette fois, il est soulagé de la même façon par des comprimés de pantopon, mais il a dû prendre une dose un peu supérieure à la dose équivalente d'extrait d'opium.

C'est ainsi qu'autrefois, il a pris 4 à 6 centigrammes d'extrait d'opium; aujourd'hui, 3 à 4 centigrammes de pantopon, ce qui équivaut à 7 centigrammes 1 /2 et 10 centigrammes d'extrait d'opium.

### OBSERVATION LXI

*due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Perrin.*

CRISES D'ASTHME

Homme de 56 ans, emphysémateux à crises d'asthme typique assez fréquentes. Il est soulagé par le pantopon comme par une quantité équivalente de morphine. Le pantopon n'a été employé encore qu'une fois; l'effet est aussi rapide, sans effets secondaires désagréables.

Le malade supporte ordinairement très bien la morphine, mais a eu quelquefois des vomissements, sans qu'on sache pourquoi, car ce sont des ampoules de même provenance et de même boîte que d'autres qui sont bien supportées. J'ai noté déjà ce fait de temps en temps; peut-être le verre de certaines ampoules a-t-il une composition chimique capable d'altérer le produit et d'y développer de petites quantités d'apomorphine?

## OBSERVATION LXII

*Prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE — DYSPNÉE PAROXYSTIQUE

Mme B... 28 ans.

Entre au nº 4 de la salle XV. Tousse et crache depuis un an environ. Elle est dans un état de cachexie déjà avancé.

Excavation à gauche, ramollissement à droite.

Elle est prise de crises de dyspnée très alarmantes qui ne sont calmées que par une injection de 0 gr. 01 de morphine.

La fréquence des crises augmente; il est bientôt nécessaire de pratiquer journellement deux piqûres de 0 gr. 01 de morphine, le calme qui succède à l'injection est à ce moment de courte durée (1 /2 heure à 3 /4 d'heure au maximum). On remplace alors la morphine par le pantopon à l'insu de la malade; on observe une sédation prolongée de deux heures environ.

L'accoutumance au pantopon ne s'établit pas aussi rapidement que pour la morphine, mais elle est cependant très nette.

On n'a noté, aussi bien avec la morphine qu'avec le pantopon, ni constipation, ni troubles gastro-intestinaux.

## OBSERVATION LXIII

*due à l'obligeance de M. le Dr Nilus, directeur du sanatorium de Lay-Saint-Christophe.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE. — POINTS DE COTÉ

G. M... sous-officier, âgé de 54 ans.

Il y a deux ans et demi (juillet 1911), à la suite d'une grippe, il fit une poussée tuberculeuse du côté des poumons. A ce moment, on constate les signes d'une induration du sommet gauche et d'un ramollissement du sommet droit. On peut noter l'existence d'une otorrée chronique, probablement de nature tuberculeuse. Rien à signaler aux autres appareils.

Le malade est envoyé à Davos; comme il souffre de points de côté très pénibles, on lui fait tous les jours trois injections de 0 gr. 01 de morphine; il prend en outre 0 gr. 01 de dionine en deux pilules. La toux et les phénomènes douloureux cèdent à cette médication intensive, mais le malade est presque continuellement plongé dans une sorte de torpeur; il est sujet à des vomissements à caractère orthostatique qui ne semblent pas en rapport avec l'usage des opiacée.

Le malade rentre à Nancy au bout de dix-huit mois; à ce moment, les lésions pulmonaires se sont aggravées; ramollissement à gauche, excavation à droite. Les points douloureux persistent toujours. On supprime progressivement la morphine, en raison de la tendance à la morphinomanie.

Au mois d'août 1910, on reprend les injections de morphine; on fait d'abord 0 gr. 01 tous les deux jours. Le malade est bien calmé, mais on observe une constipation opiniâtre. Les vomissements orthostatiques persistent.

Vers le 10 octobre, on fait tous les jours 0 gr. 01 de morphine.

Vers le 10 novembre, on commence les injections de pantopon à la dose quotidienne de 0 gr. 02. Le malade éprouve moins d'abattement et de lourdeur de tête; euphorie moins marquée. L'action est aussi rapide qu'avec la morphine; le sommeil durait de 7 heures du soir jusqu'à 8 h. 1/2 du matin. L'action de la morphine était plus prolongée; le malade restait endormi jusque vers midi et somnolent une partie de la journée.

Au mois de janvier 1911, on doit faire deux injections de pantopon par jour.

Au mois d'avril, survient un état syncopal; on supprime les injections pendant trois jours; elles sont reprises ensuite sans incident.

Depuis le 5 juin on donne dans l'intervalle des piqûres 20 grammes de sirop de codéine; on donne une injection de 0 gr. 02 de pantopon à 5 heures du matin; le malade dort jusqu'à 10 heures, une seconde injection est donnée à 7 heures du soir; le sommeil se prolonge jusqu'à une heure du matin.

La constipation est moins intense qu'avec la morphine.

## OBSERVATION LXIV

*Prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE

J. L..., 18 ans, coupeuse en lingerie.

Entrée le 9 mai 1911.

Sa mère est morte tuberculeuse.

La maladie a débuté au mois de janvier par une grippe.

Au mois de février, elle s'est remise à tousser; depuis huit jours, elle a une toux émétisante. Amaigrissement, inappétence, toux, sueurs nocturnes, fièvre, expectoration muco-purulente.

A l'examen de l'appareil respiratoire, on trouve une induration du sommet gauche et un ramollissement du sommet droit.

Depuis le mois de janvier, la malade a de l'inappétence, constipation habituelle; vomissements provoqués par les quintes de toux. La toux l'empêche de dormir.

*Traitement.* — On donne le pantopon en comprimés à raison de deux comprimés le soir, c'est-à-dire 2 centigrammes. La toux est calmée, le sommeil est régulier.

On donne aussi le chlorhydrate d'héroïne en solution au 1/50e à la dose de X gouttes.

L'extrait thébaïque à la dose de 0 gr. 05 en potion.

Les résultats sont également satisfaisants.

## OBSERVATION LXV

*Prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE; LARYNGITE TUBERCULEUSE; DIARRÉE

M. J..., 16 ans, bonnetière.

Entrée le 16 février 1911.

Antécédents héréditaires et collatéraux très chargés au point de vue de la tuberculose.

Elle tousse un peu depuis à peu près un an; il y a un peu plus d'un mois, elle a accouché d'une fille venue avant terme; à la suite, elle fit de l'infection puerpérale.

Depuis le début de sa grossesse, elle a une laryngite.

A l'examen de l'appareil respiratoire, on trouve une induration du sommet droit avec ramollissement au début du sommet gauche.

L'appétit est conservé, les digestions normales.

Depuis son séjour à la Maternité, elle a de la diarrée; au début, il y a eu à deux reprises des selles sanglantes et aussi des selles glaireuses.

Sommeil régulier, céphalées fréquentes.

On donne 0 gr. 05 d'extrait thébaïque en potion; la toux est bien calmée, mais pas d'action sur la diarrée.

On essaie le pantopon aux doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 03 en comprimés; la diarrée semble diminuer un peu, mais reparaît avec ténacité.

Les autres médications, tannigène, extrait de ratanhia, etc., restent également inactives.

On n'a pas noté d'effets fâcheux du pantopon.

## OBSERVATION LXVI

*Prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

### TUBERCULOSE PULMONAIRE

Mme S. S..., 26 ans. Entrée le 13 mai 1911,

Mariée à 17 ans, son mari tousse depuis longtemps.

Il y a dix-huit mois, à la suite d'un refroidissement, s'est mise à tousser; toux émétisante, sueurs nocturnes, expectoration abondante, parfois hémoptoïque.

Affaiblissement de la voix; par moments, aphonie complète.

Elle reste souffrante tout l'hiver; l'état s'améliore au printemps et pendant l'été.

L'hiver dernier, l'état redevient le même que l'hiver précédent avec, en plus, des vomissements et de la diarrée : la malade s'est beaucoup amaigrie et ressent une grande faiblesse.

Actuellement, on constate à l'examen des poumons des lésions de ramollissement aux deux sommets.

La malade a conservé l'appétit, mais a de la diarrée depuis trois mois; selles liquides, quelquefois glaireuses; coliques fréquentes. Vomissements consécutifs à la toux.

La toux l'empêche de dormir.

Rien à signaler aux autres appareils.

*Traitement.* — On institue le traitement général de la tuberculose.

Contre la toux, on donne chaque soir 0 gr. 05 d'extrait thébaïque en potion, qui reste sans effet.

On essaie le pantopon à la dose de 2 comprimés de 0 gr. 01 tous les soirs.

N'obtenant pas de résultat, on donne le sirop de codéine, puis l'héroïne

à la dose de 0 gr. 005; ces médications échouent, ainsi que l'alcoolature de feuilles d'aconit que l'on donne à la dose de XL gouttes.

La diarrée n'est pas modifiée par la médication opiacée.

On n'a pas noté d'inconvénients.

## OBSERVATION LXVII

*Prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE; DIARRÉE

Mlle G..., 15 ans, ouvrière en confection.

Entrée le 6 juin 1911.

Elle tousse depuis l'an dernier; elle est anémique et se plaint de faiblesse générale.

Il y a quelques jours, à la suite d'un refroidissement, elle a eu des frissons, des points dans le dos, une sensation de constriction thoracique, de la dyspnée, de la toux.

A l'examen de l'appareil respiratoire, on trouve une induration du sommet droit avec quelques craquements; du côté gauche, l'inspiration est obscure, l'expiration prolongée.

La malade a de l'inappétence, des nausées fréquentes, sans vomissements. Elle a un peu de diarrée.

Elle ne dort pas la nuit parce qu'elle tousse.

*Traitement.* — Traitement général de la tuberculose.

On donne l'extrait thébaïque en potion à la dose de 0 gr. 05, qui calme bien la toux et permet le sommeil.

On remplace par le pantopon à la dose d'un comprimé de 0 gr. 01 tous les soirs; les effets sont comparables à ceux de l'extrait thébaïque. Mais la malade ressent aussitôt la prise du comprimé, une sensation de brûlure à l'estomac.

On conseille de prendre le comprimé en solution dans un demi-verre d'eau sucrée; il est alors absorbé sans inconvénient.

La diarrée du début a cédé; pas de constipation.

## OBSERVATION LXVIII

*Prise dans le service de M. le professeur Schmitt.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE; LARYNGITE TUBERCULEUSE

V..., 29 ans, typographe.

Entré à l'hôpital le 14 juillet 1911.

*Antécédents personnels.* — A été réformé au corps pour bronchite et faiblesse de constitution.

*Maladie actuelle.* — A débuté au régiment. Il commença à tousser et à cracher jusqu'en 1905. A la suite d'un traitement énergique, il se rétablit momentanément.

En 1909, hémoptysie abondante; depuis, il continua à tousser et à cracher. Il a maigri surtout depuis janvier; transpirations nocturnes; appétit conservé. Depuis le 20 mars, il a une laryngite qu'on a traitée.

*Etat actuel.* — Malade amaigri. Expectoration muco-purulente très abondante. L'examen des poumons révèle la présence de cavernes aux deux sommets et d'une infiltration massive des deux poumons.

Rien à signaler aux autres appareils.

*Traitement.* — On prescrit alternativement l'extrait thébaïque en potion à la dose de 0 gr. 05 et le pantopon en comprimés à la dose de 0 gr. 02 par jour.

La toux, ainsi que les douleurs de la laryngite, sont également bien calmées et le malade passe des nuits tranquilles; cependant le malade réclame du pantopon qu'il préfère à l'extrait thébaïque.

Il succombe à la cachexie le 16 novembre.

## OBSERVATIONS LXIX A LXXII

*Prises dans le service de M. le professeur Schmitt.*

Chez quatre femmes tuberculeuses à différentes périodes de l'évolution de la maladie, on emploie le pantopon en comprimés à la dose de 0 gr. 02 tous les soirs, pour calmer la toux.

L'effet sédatif a toujours été obtenu et l'on n'a pas noté d'effets secondaires désagréables.

## VI. Troubles de l'appareil circulatoire

### (Hémoptysie, accès angineux)

### OBSERVATION LXXIII

*Prise dans le service de M. le professeur Spillmann.*

TUBERCULOSE PULMONAIRE; NÉPHRITE CHRONIQUE; HÉMOPTYSIE

M. H. N..., 27 ans, comptable.

Entré à l'hôpital le 7 avril 1911.

Il est souffrant depuis le 15 janvier, époque à laquelle il prit une grippe qui dura un mois environ. Quelques jours après il remarqua un œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux genoux, accompagné de céphalée et de douleurs lombaires. Il a disparu depuis deux ou trois jours. On a constaté dans les urines une forte proportion d'albumine.

Depuis l'âge de 19 ans, il tousse toujours un peu; il a eu quelques hémoptysies, il est sujet aux sueurs nocturnes.

Du côté de l'appareil urinaire, il n'avait jamais rien remarqué de particulier; cependant en l'interrogeant on arrive à trouver un certain nombre des petits signes du brightisme.

Le malade est bien constitué, non amaigri; léger œdème prétibial.

Du côté de l'appareil respiratoire, la toux est relativement peu fréquente, non pénible, crachats muco-purulents rosés.

Les signes physiques révèlent des lésions de ramollissement des deux sommets.

La pointe du cœur est un peu déviée vers la gauche; on entend un bruit de galop.

Les fonctions digestives sont normales.

Sommeil irrégulier.

La quantité d'albumine varie de 2 à 7 grammes par litre, ne semble pas être influencée par le régime.

L'état reste stationnaire pendant plusieurs mois.

Le 14 juin, le malade a une hémoptysie abondante s'accompagnant de toux plus fréquente. On prescrit l'ipéca.

Le 15, persistance de l'hémoptysie. On note la quantité qui est de 2 grammes. On donne, à 7 heures, 2 comprimés de 0 gr. 01. de pantopon; la toux est calmée, le sommeil est régulier.

Le 16, l'hémoptysie devient moins abondante, mais est encore notable; on donne 3 comprimés; pas de toux, sommeil régulier; albumine 2 grammes.

Le 17, avec un comprimé, on obtient le même effet.

Le 18, l'hémoptysie est terminée; albumine 3 grammes. Huit jours après la cessation du traitement opiacé la quantité d'albumine est de 6 grammes par litre.

## OBSERVATION LXXIV

*Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Perrin.*

### PLEUROPÉRICARDITE GRIPPALE A FORME SÈCHE AVEC ACCÈS D'ANGINE DE POITRINE

Femme, de 45 ans, atteinte d'induration tuberculeuse d'un sommet évoluant très lentement par poussées.

A la suite d'un refroidissement, elle est prise de pleuropéricardite sèche revêtant dans son évolution une allure plutôt grippale.

Vers la troisième semaine, alors que la fièvre commençait à décroître, elle a, dans la nuit du 13 au 14 janvier, un accès d'angine de poitrine avec angoisse, douleur, irradiations; cet accès semblait dû à une irritation de voisinage déterminée par un réflexe à point de départ gastrique, le début coïncidant avec la période digestive. La crise ne fut pas très forte, mais assez prolongée (trois à quatre heures); elle est à peine soulagée par le nitrite d'amyle, très soulagée par 0 gr. 01 de morphine.

Les deux nuits suivantes (14 au 15 et 15 au 16), accès identiques aussi bien soulagés par une injection de 0 gr. 02 de pantopon.

La nuit du 18 au 19, nouvelle crise calmée par l'injection de 0 gr. 02 de pantopon.

Le 27 janvier une dernière crise est jugulée avec 0 gr. 02 de pantopon.

On pratique ensuite un traitement qui consiste en révulsion, administration de valériane, fractionnement des prises de lait, emploi de pepsine, d'acide chlorhydrique.

Les accès s'espacent et sont plus courts, on peut se passer de piqûres.

Aucune des injections (morphine ou pantopon) n'a produit d'effets secondaires.

Toutes ont produit le calmé en dix minutes environ.

Entre temps, la malade a reçu d'assez nombreuses injections d'huile camphrée.

## § 3. Interprétation des résultats

Étant donné le petit nombre relatif des observations que nous rapportons, nous ne pouvons, en nous basant sur ces observations seules, tirer de conclusions fermes; il faudrait pour cela une expérience de longue durée. Cependant, nous pouvons rapprocher nos résultats des autres résultats cliniques obtenus par divers auteurs dans des cas déjà nombreux. Nous verrons certains faits se dégager nettement tandis que d'autres resteront discutables.

Employé comme analgésique et hypnotique, le pantopon a été efficace dans tous les cas : névralgies de tout ordre (obs. I à VII); douleurs de la lithiase hépatique et rénale (obs. VIII à XIV); douleurs des néoplasmes (obs. XV à XXI), de la phlegmasia alba dolens (obs. XXII), de la péritonite tuberculeuse (obs. XXIII), de la métrite (obs. XXIV), de la salpingite (obs. XXV), du mycosis fongoïde (obs. XXVI), de la gangrène diabétique (obs. XXVII).

Au cours des affections mentales, il a bien réussi dans le cas de mélancolie franche (obs. XXVIII, XXIX, XXX et XXXIII); il s'est montré dans un cas supérieur au sulfonal (obs. XXX). L'action fut obtenue plus difficilement contre l'agitation et l'insomnie dans un cas de mélancolie avec dégénérescence (obs. XXXIV). Il s'est montré inférieur au sulfonal dans un cas de psychose puerpérale (obs. XXXI), et dans un autre cas de mélancolie avec dégénérescence (obs. XXXII). Il faut noter que chez les agités maniaques, les opiacés ne donnent généralement pas de résultats comme hypnotiques.

Au cours de diverses affections du système nerveux : crises

gastriques tabétiques (obs XXV), méningite tuberculeuse (obs. XXXVI), tumeur cérébelleuse (obs. XXXVII) le pantopon a été également donné avec succès.

Employé dans les états post-opératoires, le pantopon a réussi à procurer le calme et à soulager les malades dans 19 cas sur 22; il s'est montré insuffisant ou inefficace dans 3 cas (obs. XXXVIII, XLIV et LIII). Dans le cas de l'observation XLII, le hoquet cessa après la deuxième injection de 0 gr. 02.

Il y eut deux fois des vomissements (obs. XXXVIII où l'on avait donné également de la morphine et obs. XLIV, cas particulièrement grave), et une fois des nausées (obs. XXXIX). Dans les autres cas, les vomissements post-chloroformiques ne sont pas apparus ou bien cessèrent après l'injection de pantopon.

Dans 10 cas sur 18 où le fait a été noté, on a observé l'émission de gaz le jour même ou le lendemain de l'opération; dans deux de ces cas on avait donné aussi de la morphine. On a obtenu une fois une selle spontanée le lendemain (obs. LIV), 4 fois le 3$^{e}$ jour, 2 fois le 4$^{e}$ jour et 2 fois le 5$^{e}$ jour. Toutes les opérées en général étaient des constipées habituelles.

Dans les affections de l'appareil respiratoire, le pantopon a toujours donné de bons résultats, sauf dans le cas de l'observation LXVI où d'ailleurs les autres médications sont restées sans effet contre la toux; il agit donc bien dans la bronchite aiguë (obs. LX) et la tuberculose pulmonaire contre la toux (obs. LXII à LYXII), contre la dyspnée (obs. LXII), les points de côté (obs. LXIII), contre la laryngite tuberculeuse (obs. LXV et LXVIII). Il a donné toute satisfaction dans un cas de crises d'asthme (obs. LXI).

Enfin, dans les affections de l'appareil circulatoire, il semble qu'il ait bien agi dans un cas d'hémoptysie (obs. LXXIII), sans qu'on puisse à coup sûr attribuer au pantopon le succès thérapeutique; il faut dire qu'on avait au début administré l'ipéca sans résultat. Dans un dernier cas, pleuropéricardite avec accès

angineux (obs. LXXIV), le pantopon a bien soulagé le malade.

Bien que nous n'ayons pas recueilli d'observations spéciales de l'utilisation du pantopon dans la diarrée, nous l'avons employé dans un certain nombre de cas contre des diarrées de natures diverses. Contre les diarrées estivales passagères avec ou sans coliques, le pantopon a bien réussi sous forme de comprimés tant contre l'élément douleur que contre le flux intestinal; rarement il a été nécessaire de répéter la médication deux jours consécutifs. Contre les diarrées survenant chez des tuberculeux, ou relevant d'une lésion intestinale de nature tuberculeuse, le succès s'est montré moins constant; il faut dire que, dans ces cas, l'extrait thébaïque fut inefficace ainsi que les autres antidiarréiques (obs. LXV et LXVI); cependant le pantopon a réussi dans le cas de l'obs. LXVII.

Il faut ajouter qu'on n'a pas observé la technique indiquée par le professeur Sahli qui conseille de donner la dose en une fois à jeun de façon à déterminer une action énergique sur la muqueuse intestinale.

Il nous reste à comparer l'action du pantopon à celle des autres opiacés, de la morphine et de l'extrait thébaïque en particulier.

Sur les 22 cas où l'on a pu faire la comparaison, le pantopon, au seul point de vue de l'action cherchée, s'est montré égal à la morphine dans 15 cas; il lui a été supérieur dans cinq cas (obs. XI, XXIV, XXVIII, XXXVI et XLVI), et inférieur seulement dans deux cas (obs. XXXVIII et LIII).

Certains auteurs ont observé que le pantopon était moins actif que la morphine contre les très violentes douleurs des coliques hépatique et néphrétique en particulier; les observations que nous avons pu recueillir se sont montrées complètement favorables au pantopon; et même, deux cas de coliques hépatiques ont été très rapidement et très complètement soulagés par l'administration de 2 comprimés de 0 gr. 01 (obs. XI et XII); cependant il est possible que dans des cas particu-

lièrement graves, le pantopon se montre moins promptement efficace que la morphine.

La rapidité d'action est en général plus grande avec la morphine, bien qu'on obtienne souvent un résultat avec le pantopon au bout de 10 à 15 minutes. Par contre, l'action est plus prolongée avec le pantopon (obs. VII, XXIV, XXXV). Quelquefois, avec ce dernier, l'effet est nettement plus rapide (obs. XXVIII).

Quant aux actions secondaires, la différence est très nette entre le pantopon et la morphine; elle est très bien faite par les malades eux-mêmes non prévenus du changement.

1°) L'injection de pantopon détermine rarement des vomissements (obs. XXXIV où la 1re injection a été suivie d'un vomissement qui ne s'est pas reproduit après les injections suivantes). Dans l'observation V, nous voyons chez une malade prédisposée, la morphine déterminer immédiatement des vomissements; l'injection de pantopon détermine seulement quelques nausées; les vomissements surviennent après 5 à 6 heures, vers 1 heure du matin. La malade de l'observation XXVI, très susceptible du côté de l'estomac, est prise de vomissements à la suite des injections de morphine et n'en a pas à la suite des injections de pantopon. Dans l'observation LXI, la morphine a provoqué parfois des vomissements, le pantopon n'en donne pas.

2°) Au point de vue de l'action constipante, le pantopon a présenté assez constamment moins d'inconvénients que la morphine (obs. XXXV), et surtout que le laudanum (obs. XXXIII). Cependant dans un cas (obs. VIII), de la constipation a été notée le lendemain de l'administration.

3°) Il y a d'une façon constante avec le pantopon moins d'abrutissement, de lourdeur de tête, de pesanteur gastrique, de somnolence qu'avec la morphine. Les malades sont très affirmatifs à ce sujet; ils réclament du pantopon de préférence parce qu'il leur procure un réveil plus agréable (obs. VII, VIII, XXIII,

XXIV, XXVI, XXIX, XXXV, XLI, XLV et LXIII).

4°) L'euphorie n'est pas signalée en général après l'injection de pantopon; dans un cas cependant (obs. LI), il semble avoir procuré une véritable sensation agréable de « bien-être » qui peut d'ailleurs s'expliquer facilement par le soulagement rapide d'un état douloureux, sans qu'elle soit comparable à l'euphorie consécutive à l'injection de morphine. Chez un malade avec tendances à la morphinomanie (obs. LXIII), on substitue le pantopon à la morphine : l'euphorie est beaucoup moins accusée.

5°) Contrairement à ce qu'on pouvait supposer d'après la teneur du pantopon en alcaloïdes convulsivants, ce médicament n'a pas d'action excitante; dans un cas seulement (obs. XXII), l'ingestion de 2 comprimés aurait déterminé de l'agitation; mais chez la même malade, plusieurs injections de 0 gr. 02 pratiquées ultérieurement n'ont déterminé rien de semblable et ont bien calmé les douleurs. Au contraire, la morphine a parfois une action excitante et exhilarante (obs. XXIV); chez cette malade, le pantopon procure le calme sans excitation préalable.

Comparons maintenant les effets du pantopon à ceux de l'extrait thébaïque. Ils ont été employés concurremment dans 16 cas.

Ils se sont montrés tous deux inefficaces dans un cas (obs. LXVI); également efficaces dans 5 cas (obs. LX, LXIV, LXV, LXVII et LXVIII). Dans 2 cas (obs. VI et VII), le pantopon s'est montré actif contre les douleurs et contre la toux alors que l'extrait n'agissait que sur cette dernière; dans les autres cas (obs. XVI à XXI et XXVI), le pantopon a bien calmé les douleurs alors que l'extrait n'avait pas eu d'action. Le pantopon se montre donc en général égal à l'extrait thébaïque contre la toux; il lui est toujours supérieur contre la douleur. Le pantopon a été aussi employé concurremment avec l'héroïne : observation XXXV, le pantopon agit, l'héroïne non; observation

LXIV, ils agissent tous deux également; observation LXVI, ils n'agissent ni l'un ni l'autre.

La question de l'accoutumance au pantopon a été très discutée; la plupart des auteurs la regardent comme peu importante. Il semble résulter de nos observations qu'elle existe, mais qu'elle est bien moins rapide que celle à la morphine.

Elle a été dans 11 cas (obs. VII, XV, XVI à XXI, XXXII, LXII, LXII, LXIII). Chez les malades des observations III et XXVI, l'accoutumance ne s'est pas produite. Chez la malade de l'observation LXII l'accoutumance fut moins rapide au pantopon qu'à la morphine; celle-ci ayant épuisé son effet, le pantopon agit plus énergiquement à dose moindre.

Un seul inconvénient du pantopon a été noté : l'ingestion d'un comprimé déterminait chez une malade (obs. LXVII) une sensation de brûlure stomacale passagère; elle cessa de se produire lorsqu'on eut conseillé à la malade d'absorber le comprimé en solution dans l'eau. Ce fait est peut-être en rapport avec l'action excito-sécrétoire signalée par le Dr Rodari.

On n'a pas noté avec le pantopon d'action toxique; il a été administré en particulier chez un brightique sans aucun inconvénient à la dose de 1 à 3 centigrammes, plusieurs jours consécutifs; la quantité d'albumine n'a pas été influencée (obs. LXXIII).

En résumé, le pantopon se montre par ses effets cliniques nettement différent et de la morphine et de l'extrait thébaïque et il est de nombreux cas où il agit alors que ces derniers n'agissent pas, ou bien ont épuisé leur action.

## Indications thérapeutiques

Dès lors, nous pouvons donner les indications thérapeutiques du pantopon.

Ce seront, d'une façon générale, celles des opiacés puis-

qu'il réussit dans tous les cas où l'on emploie l'opium ou ses dérivés.

Cependant il répondra à certaines indications particulières :

En premier lieu, il sera utilisé dans les cas où la morphine et les autres opiacés se seront montrés inefficaces ou insuffisants ainsi que dans ceux où, par suite de l'accoutumance, ils auront épuisé leur action.

Il remplacera avantageusement l'extrait thébaïque, en particulier chez les tuberculeux qui souffrent de névralgies, de points de côté, ou chez lesquels on voudra soulager la dyspnée en même temps que calmer la toux.

Dans beaucoup de cas, l'administration en comprimés sera suffisante pour calmer des douleurs qui nécessiteraient une injection de morphine, ce qui est appréciable si l'on a affaire à des malades pusillamines.

Le pantopon sera préféré à la morphine dans divers états post-opératoires; il semble en effet que l'émission des gaz se fasse plus tôt. L'apparition de la première selle spontanée ne paraît pas être beaucoup plus précoce qu'avec la morphine. De plus, il calme bien la plupart du temps les vomissements post-chloroformiques.

Dans le traitement des affections mentales, le pantopon trouve son emploi dans les cas de mélancolie franche; il s'est montré plusieurs fois supérieur dans ces cas à la morphine et au sulfonal. Son administration sous forme de comprimés est particulièrement commode chez les aliénés.

Il sera employé de préférence à la morphine, à l'extrait thébaïque et à l'opium chez les constipés. Il sera également préféré à la morphine chez les malades susceptibles du côté de l'estomac et sujets aux vomissements.

Certains malades sont, pour ainsi dire, assommés lorsqu'on leur administre la morphine; chez ceux-là, le pantopon procurera le calme sans déterminer de phénomènes désagréables au moment du réveil.

On a songé à utiliser le pantopon dans la cure de démorphinomanie; le Dr Morel-Lavallée, qui s'est occupé de la question, se montre sceptique, sans cependant conclure à l'inefficacité du remède; tout d'abord, il ne voit aucune raison, dit-il, « si le pantopon mérite de suppléer la morphine comme remède, qui le fasse choisir pour la combattre comme toxique ». Plus tard, revenant sur sa première impression, il dit : « Nous avons donc là un produit qui devrait être administré de préférence à la morphine. Il ne resterait rien à désirer car il calme la douleur sans produire d'euphorie. Ce serait donc enfin l'arme de choix? Pour prévenir la morphinomanie? Sûrement. Mais pour la combattre, peut-être. »

Il y aurait en tout cas à faire dans ce sens des tentatives intéressantes.

Chez les malades pour lesquels on redoute l'emploi des substances toxiques, le pantopon sera employé de préférence à la morphine.

Contre les diarrées, il pourra à l'occasion remplacer avantageusement l'opium, si l'on a soin de suivre exactement la technique indiquée par le professeur Sahli.

## Contre-indications

Ce seront aussi les contre-indications de l'opium. Cependant si l'on se reporte aux résultats obtenus par le Dr Rodari, on peut penser que le pantopon doive être employé avec prudence chez les dyspeptiques avec hyperchlorhydrie en raison de sa tendance à exagérer la sécrétion du suc gastrique et la motilité de l'estomac; mais nous devons ajouter que le Dr Bardet a combattu cette opinion.

## Posologie

La posologie du pantopon est basée sur ses équivalences. Nous savons que 5 d'opium brut donnent 1 de pantopon qui correspond par conséquent à 2,5 d'extrait thébaïque et à 0,5 de chlorhydrate de morphine.

Si nous adoptons les 4 degrés distingués par Fonssagrives, nous aurons les doses suivantes :

| | | |
|---|---|---|
| Impression..... | 1 à 2 | centigrammes. |
| Imprégnation..... | 2 à 4 | — |
| Saturation..... | 4 à 8 | — |
| Intoxication..... | plus de 8 | — |

En pratique, il est rarement nécessaire de dépasser 2 centigrammes pour obtenir un effet; la dose thérapeutique habituelle varie de 1 à 4 centigrammes.

Chez les enfants on devra se montrer aussi prudent qu'avec les autres opiacés et n'administrer le pantopon que dilué dans une potion ou en sirop titré à 0 gr. 01 par cuillerée à soupe.

On peut fixer les doses suivantes :

Jusqu'à 1 an : 1/2 à 1 milligramme dilué dans une potion répartie dans la journée;

De 1 an à 10 ans : 1 à 2 milligrammes par année d'âge.

Il semble que chez les enfants le pantopon soit mieux supporté que la morphine.

# CONCLUSIONS

I. — L'opium, dont les actions principales étaient connues dès la plus haute antiquité, a été employé de tout temps par les médecins.

II. — Au commencement du XIX^e^ siècle, la découverte de la morphine orienta les recherches des chimistes vers une nouvelle voie et amena à isoler les divers alcaloïdes végétaux.

III. — C'est alors qu'on tomba dans l'exagération, en attribuant à la morphine la totalité des propriétés de l'opium et qu'on abandonna presque complètement l'emploi de la drogue originelle.

IV. — Cependant une réaction eut lieu, et certains auteurs firent ressortir avec évidence les différences qui distinguent l'action obtenue avec les préparations galéniques d'une drogue de celle qu'on obtient avec ses alcaloïdes.

V. — L'action de l'opium se distingue nettement de celle de la morphine. On peut déjà le soupçonner, si l'on se reporte à la composition chimique de l'opium dans lequel la morphine ne représente que la moitié environ de tous les alcaloïdes.

Si d'autre part on étudie les propriétés isolées des autres alcaloïdes les plus importants, on remarque qu'elles sont bien différentes de celles de la morphine tout en ayant d'une façon générale une action hypnotique.

Mais on a démontré que l'emploi simultané de plusieurs médicaments à action hypnotique ne réalisait un renforcement de cette action que s'ils agissaient sur des cellules différentes et s'ils étaient de nature chimique différente.

Or les alcaloïdes de l'opium appartiennent à des groupements chimiques voisins; il n'y aura donc pas dans leur emploi simultané de renforcement véritable, mais des modifications réciproques de leur action pharmacodynamique.

C'est ce qui se passe avec l'opium dans lequel ces alcaloïdes se trouvent réunis; il doit donc avoir et il a en effet une action différente de celle de la morphine.

VI. — L'opium cependant présente un certain nombre d'inconvénients :

1° Il est insoluble et par conséquent ne peut être injecté sous la peau;

2° Les principes actifs qu'il renferme y sont mélangés à des impuretés ou enrobés dans des substances inertes qui nuisent à leur action;

3° Il a une action constipante énergique, ce qui peut être un inconvénient;

4° Suivant son origine, sa composition est variable de sorte qu'on ne peut doser ses effets avec certitude.

VII. — Parmi les dérivés de l'opium, il n'en est point qui représentent fidèlement sa composition ou son action thérapeutique. L'extrait thébaïque est surtout riche en morphine; la proportion des autres alcaloïdes y est négligeable. Il en est de même de la teinture d'opium et du laudanum qui d'ailleurs ne peuvent être administrés par la voie hypodermique.

VIII. — Le problème était donc d'obtenir un produit qui représentât la composition de l'opium au point de vue de sa teneur en alcaloïdes, mais qui fût soluble et par conséquent injectable. C'est ce que le Professeur Sahli a réalisé dans la préparation du pantopon qui renferme sous forme de chlorhydrates un mélange de tous les alcaloïdes de l'opium.

IX. — Il s'agissait enfin de faire subir au nouveau médicament la double épreuve du laboratoire et de la clinique afin de vérifier s'il réalisait les propriétés prévues par la théorie.

X. — Au point de vue physiologique, le pantopon se montre moins narcotique et plus convulsivant que la morphine, ce qui est en rapport avec la présence des alcaloïdes du groupe de la codéine.

Il n'a aucune action défavorable sur le cœur ni sur la respiration.

Il a une action excito-sécrétoire sur la sécrétion du suc gastrique.

Sa toxicité chez la grenouille semble un peu plus grande que celle de la morphine.

XI. — Au point de vue clinique, il a réussi en général dans tous les cas où l'on emploie l'opium ou ses dérivés. Quelquefois il agit moins énergiquement que la morphine et un peu plus tardivement, mais son action est plus prolongée.

Certains accoucheurs ont essayé le pantopon pour atténuer les douleurs de l'accouchement; son action est assez constante, mais il ne semble pas inoffensif pour le fœtus.

On a obtenu de bons effets dans son emploi comme anesthésique général ou comme adjuvant des anesthésiques généraux, seul ou associé à la scopolamine.

Il possède un certain nombre d'avantages sur la morphine : son emploi n'est jamais suivi d'actions accessoires désagréables telles que nausées, céphalée, somnolence au réveil.

Il semble agir moins énergiquement que la morphine sur le péristaltisme intestinal, ce qui rend son emploi utile dans les divers états post-opératoires.

Son administration sous forme de comprimés est particulièrement commode dans la thérapeutique des maladies mentales; il agit bien en particulier dans les cas de mélancolie franche.

Enfin l'euphorie qu'il détermine est bien inférieure à celle qui succède à l'injection de morphine, ce qui le recommande dans le traitement prophylactique de la morphinomanie.

Quant au traitement curatif, il n'a pas jusqu'ici donné de résultats positifs.

Comparé à l'extrait thébaïque, le pantopon se montre égal à lui contre la toux; il lui est toujours supérieur contre les phénomènes douloureux.

Vu :

Nancy, le 4 janvier 1912.

*Le Président de la thèse,*

SCHMITT.

Vu :

Nancy, le 5 janvier 1912.

*Le doyen,*

GROSS.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 6 janvier 1912.

*Le Recteur de l'Académie,*

Ch. ADAM,

*Correspondant de l'Institut.*

# BIBLIOGRAPHIE


Barbier. — *Une nouvelle médication opiacée: le pantopon. (Concours médical* nº 20, 14 mai 1911.)

Bardet (G.). — *Les alcaloïdes soporifiques de l'opium. (Thèse de Paris.* 1877.)

Bardet (G.). — *Sur un nouvel alcaloïde composé de l'opium. (Bulletin de la Société de Thérapeutique,* 13 avril 1910.)

Bardet (G.) et Gy. (A.). — *Sur le Pantopon. (Bulletin général de thérapeutique,* 15, 23, 30 avril 1911.)

Becker. — *Reichs medizinal Anzeiger,* 1910, nº 18.

Bergien (Walther). — *De l'influence du pantopon sur la respiration et la circulation. (Thèse de Berne,* 1910.)

Bernard (Cl.). — *Comple Rendu de l'Académie des Sciences* (1864).

Bickel. — *Académie des sciences de Prusse* (1907).

Bickel. — *Mémoire du Congrès de médecine interne* (Wiesbaden 1909).

Bombelon. — *Pharmazeutische Zeitung* (janvier 1891), nº 67, p. 622.

Bouchut. — *Bulletin général de thérapeutique* (1872).

Bouchut. — *Comple Rendu de l'Académie des Sciences* (13 mai 1872).

Von Brunn. — XL[e] *Congrès de la Société allemande de chirurgie;* Berlin, 18-22 avril 1911. *(Presse médicale,* 10 mai 1911.)

Brustlein. — *Ueber die Scopolamin-pantoponnarcose. (Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte,* 1910, nº 26.)

Burgi. — *Sur la modification de l'action narcotique d'un médicament par un autre narcotique. (Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte,* 1909.)

Burgi. — *Nouvelles recherches sur la narcose mixte. (Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte,* 1910, p. 200.)

Burgi. — *Les associations narcotiques. (Deutsche medizinische Wochenschrift,* 1910, nºs 1 et 2.)

Duquesnel et Laborde. — *Tribune médicale,* 1888, t. XIX. pp. 255, 259, 279.

Ewald (C. A.). — *Sur le pantopon Sahli. (Berliner klinische Wochenschrift;* nº 35, août 1910.)

Graefenberg. — *La valeur du pantopon en gynécologie et en obstétrique. (Deutsche medizinische Wochenschrift;* 1910, nº 34.)

Guinard. — *Etude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine. (Thèse de Lyon,* 1898.)

Hallervoden. — *Sur l'emploi du pantopon. (Thérapie der Gegenwart,* 1910, nº 5.

Haeni (J.-R.). — *Sur le renforcement de l'action du pantopon par la scopolamine. (Thèse de Berne.* 1910.)

Hartog. — *Münchener medizinische Wochenschrift* (1903).

Haymann (Hermann). — *Münchener medizinische Wochenschrift* (nº 43, 1910).

Heimann (Fritz). — *Observations cliniques sur l'action du pantopon. (Münchener medizinische Wochenschrift;* nº 7, 1910.)

Jœger (O.). — *Centralblatt für Gynaekologie* (nº 46, 1910).

Jennings (O.). — *Morphinisme et morphinomanie.* (Traduit de l'anglais, par le Dr Mignon, Paris, Vigot, 1910; p. 39.)

Lemoine et Gérard. — *Formulaire. Consultations médicales et chirurgicales.*

Leriche. — *Lyon Chirurgical,* 1911, p. 200.

Lyon et Loiseau. — *Formulaire thérapeutique,* 1911.

Laurent. — *Journal de pharmacie,* 14-302.

Manquat. — *Traité de thérapeutique, de matière médicale et de pharmacologie* (tome II, éd. 1903).

Martinet. — *Les médicaments usuels.* (Opium.)

Morel-Lavallée. — *Sur les effets du pantopon. Pantopon et démorphinisation. (Bulletin et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris.* Séance du 25 novembre 1910.)

Pelletier. — *Annales de chimie.* 50-252 (1835).

Pertek. — *Sur le pantopon Sahli. (Deutsche medizinische Wochenschrift;* nº 36, 1910, p. 1661.)

Pictet (Aimé). — *La constitution chimique des alcaloïdes végétaux* (1888).

Pouchet. — *Leçons de pharmacodynamie* (t. II, L'Opium).

Pouchet. — *Précis de pharmacologie et de matière médicale* (1907.)

Pouchet. — *Nouvel alcaloïde composé de l'opium, le pantopon.* (Académie de médecine, 18 octobre 1910.)

Rabuteau. — *Compte rendu de l'Académie des Sciences* (22 avril 1872).

Rémond et Voivenel. — *Société médico-psychologique de Paris* (26 décembre 1910).

Robiquet. — *Annales de chimie* (51-259).

Robiquet. — *Annales de chimie* (5-575).

Rodari (P.). — *Recherches biologiques expérimentales sur le pantopon. (Thérapeutische Monatshefte,* nº 10, octobre 1909.)

Sahli. — *Sur le pantopon. (Thérapeutische Monatshefte,* janvier 1909.) (*Münchener medizinische Wochenschrift* nº 25, 1910.)

Salin et Azémar. — *Note sur l'emploi du pantopon dans la thérapeutique des maladies mentales. (Annales médico-psychologiques,* mars-avril 1911.)

Von Schrœder. — *Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. (Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakologie,* Bd 17, S. 96.)

Sicard. — *Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris.* (Séance du 25 novembre, 1910.)

Souty. — *Thèse de Lyon* (1910).

Timothée Saint-Martin. — *Etude expérimentale de pharmacodynamie sur l'éther diacétique de la morphine* (héroïne). *(Thèse de Lyon* 1900, t. XVII, nº 103.

Trommsdorff's *Journal der Pharmacie* (13-1-234; 14-1-47).

Trotain. — *Thèse de Paris* (1911).

Trotain. — *Le pantopon en clinique. (Concours médical,* nº 17, 23 avril 1991.) *(Gazette des Hôpitaux,* nº 76, 6 juillet 1911.)

VIBERT. — *Précis de toxicologie clinique et médico-légale* (1907).
VOGT. — *Action des opiacés nouveaux. (Revue de thérapeutique médico-chirurgicale,* 15 septembre 1910, nº 18.)
WERTHEIMER-RAFFALOWICH (Mme). — *Sur le pantopon. (Thèse de Berne,* 1910.)
ZEELEN. — *Sur l'action des alcaloïdes combinés de l'opium. (Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Thérapie.)*

# TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS..... 1
INTRODUCTION..... 5

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE..... 7

DEUXIÈME PARTIE

MATIÈRE MÉDICALE

CHAPITRE I. — Opium..... 15
CHAPITRE II. — Principaux alcaloïdes et dérivés..... 20
CHAPITRE III. — Alcaloïdes méconarcéiques de Duquesnel... 24
CHAPITRE IV. — Pantopon..... 25
CHAPITRE V. — Préparations officinales..... 31

TROISIÈME PARTIE

PHARMACODYNAMIE

CHAPITRE I.

L'OPIUM ET SES DÉRIVÉS :

§ 1. Opium; action physiologique..... 39
§ 2. Alcaloïdes; action physiologique..... 48

§ 3. Toxicologie des opiacés ..... 63
§ 4. Indications thérapeutiques ..... 68
§ 5. Posologie des opiacés ..... 72

## CHAPITRE II

LE PANTOPON.

§ 1. Etude physiologique; expérimentation ..... 74
§ 2. Étude clinique; observations ..... 96
§ 3. Interprétation des résultats, indications thérapeutiques et posologie ..... 149

CONCLUSIONS ..... 159

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE ..... 163

Imp. A. Muller, 36, rue de Seine. 38.1.1912.